Kinderklinik A der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G.A. von Harnack)

Nichtinvasive radiokardiographische Methode zur quantitativen Bestimmung der Herzkreislaufvolumina

von

Hans Meyer

Habilitationsschrift zur Vorlage vor der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
1980

Aus der Kinderklinik A der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof.Dr.G.A.von Harnack)

NICHTINVASIVE RADIOKARDIOGRAPHISCHE METHODE ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER HERZKREISLAUFVOLUMINA

von

Hans Meyer

Habilitationsschrift zur Vorlage vor der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548220_0017

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Prof.Dr.G.A.von Harnack und unter Leitung von Herrn Prof.Dr.M.Bourgeois. Für ihre ständige Unterstützung bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Besonderer Dank gilt den Herren Prof.Dr.L.E.Feinendegen und Prof.Dr.F.Loogen, deren großzügige Unterstützung und Beratung die vorliegenden Untersuchungen erlaubten.

Hohe Anerkennung gebührt den Herren Dipl.-Physiker V. Becker, PD.Dr.H.Schicha und speziell PD.Dr.K.Vyska, deren freundliche Zusammenarbeit die Lösung mancher fachlicher Probleme erst ermöglichte. Bei den mathematischen Grundlagen leistete Herr Dr.M.Profant wertvolle Hilfe.

Ferner bin ich Frau P. Drescher und Herrn D. Strang für die bereitwillige technische Assistenz und Frl.D.Beaujean für die Herstellung des Manuskriptes sehr verbunden.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	1
1.1	Verfahren, die nicht auf dem Fick'schen Prinzip beruhen	1
1.2	Das Fick'sche Prinzip	3
1.2.1	Die Indikatorverdünnungsmethode von Stewart-Hamilton	4
1.2.2	Das Röntgenkontrastmittel als Indikator	4
1.2.3	Verfahren, die vom Herzkatheter unabhängig sind	5
1.3	Anwendung von Isotopen	5
1.3.1	Das Isotop und die Stewart-Hamilton-Methode	6
1.3.2	Das Problem des nicht invasiven Vorgehens	7
1.3.3	Das Idealziel der quantitativen Radiokardiographie	8
2.	METHODE	10
2.1	Spezielle Methodik und Allgorhythmen	10
2.1.1	Analyse der messmethodischen Grenzen der bisherigen Verfahren	10
2.1.2	Theoretische Basis der neuen radiokardiographischen Methode	13
2.1.3	Material, Radiopharmakon	15
2.1.4	Gamma-Kamera	16
2.1.5	Rechnersystem	17
2.2	Messung des Blutvolumens in dem Pulmonalarterienmeßsegment	22
2.2.1	Vergleich der Pulmonalarterie mit einem Rohrmodell	22
2.2.2	Registrierung der Aktivitätsverteilung in der Pulmonalarterie	24
2.2.3	Approximation der Pulmonalarterienaktivitätsverteilung mit Gauß'schen Verteilungen	28
2.2.4	Berechnung des Rohr- bzw. Pulmonalarteriendurchmessers im Meßbereich	33
2.2.5	Bestimmung der Konstanten	34

2.2.6	Ausschreiben der Zeitaktivitätskurve über dem bekannten Blutvolumen des Pulmonalarterienmeßsegmentes	35
2.3	Zusammenfassung der speziellen Methodik	36
2.4	Allgemeine Methodik	38
2.4.1	Kamera, Geräte und Farbstoffverdünnungsverfahren	46
2.4.2	Tierexperimentbedingungen	46
3.	ERGEBNISSE	46
3.1	Modellexperimente	46
3.1.1	Messung von Rohrradien mit dem radiokardiographischen Registriersystem durch unterschiedliche Medien	46
3.1.2	Überprüfung der Methode in einem mechanischen Kreislaufmodell mit definierter Pumpförderleistung	48
3.1.3	Überprüfung der Referenz-Farbstoffverdünnungsmethode im Modell	54
3.2	Überprüfung der radiokardiographischen Methode in Tierexperimenten	59
3.2.1	Richtungsabweichungen des Pulmonalarterienstammes in vivo	65
3.3	Resultate bei herzgesunden Patienten	72
3.3.1	Bestimmung des Herzminutenvolumens	72
3.3.2	Messung des physiologischen arteriovenösen Kurzschlusses durch die Lunge	76
3.4	Modifikation der Methode zur quantitativen Shuntmessung - Verwendung vom "Doppelisotop"	80
3.4.1	Bestimmung des Großkörperkreislaufminutenvolumens bei Links-Rechts-Shuntvitien	83
4.	DISKUSSION	84
4.1	Klinische Indikation	92
5.	ZUSAMMENFASSUNG	95
6.	APPENDIX	96

6.1 Rechnerprogramm 97

7. LITERATUR 110

1. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Ernsthafte Ansätze zur Erfassung des Herzauswurfes wurden erst zweihundert Jahre nach HARVEY's (92) Beschreibung des Blutkreislaufes - de motu cordis et sanguinis (1628) - unternommen. Man entwickelte im vorigen Jahrhundert viele brauchbare Verfahren, die jedoch allein wegen ihrer Invasivität keinen Zugang zur klinischen Diagnostik gefunden haben (6, 7, 50, 56, 65, 170-172, 176).

1.1 Verfahren, die nicht auf dem Fick'schen Prinzip beruhen

Die Flußmesser lieferten auch nach heutigen Maßstäben von vornherein ziemlich genaue Ergebnisse; sie bleiben aber, sogar in ihrer modernsten Form, wegen des zugrundeliegenden invasiven Prinzips, nur besonderen Zwecken vorbehalten.

Einfach im Prinzip und sehr zuverlässig war die Stromuhr nach LUDWIG (132), mit der etwa ein Jahrhundert lang Flußmessungen durchgeführt wurden. Zwei vertikale Kammern sind in ihrem unteren Teil mit Blut gefüllt und oben durch ein Mineralöl enthaltendes U-Rohr verbunden. Mit Hilfe eines geeigneten Mehrwegehahnsystems sind die unteren Kammerteile an den Kreislauf angeschlossen. Das einströmende Blut drückt den Inhalt der linken Kammer nach oben und damit auch den Mineralölmeniskus in den Bereich der rechten Kammer nach unten. Mit einer Stoppuhr kann dann aufgrund der Meniskusverschiebung die Flußrate bestimmt werden.

Der von POTTER entwickelte Elektroturbinometer (170) erwies sich als ein komplexerer Flußmesser mit kaum höherer Genauigkeit, aber bequemer in der Anwendung. Er wurde erstmalig von SARNOW (169) 1952 klinisch eingesetzt. Die Flußmessung erfolgte über eine in das Gefäß implantierte "Turbine". Ebenso wie der von SHIPLEY-WILSON (176) entwickelte Rotameter vermochte der Turbinometer in bestimmten

Grenzen korrekt das Herzzeitvolumen zu messen. Notwendig war allerdings ein deutlich höherer Blutdruck als bei der LUDWIG-Stromuhr, so daß Messungen in der Hohlvene und Pulmonararterie nicht verläßlich erschienen.

Ein deutlich weniger invasives Vorgehen erlaubt der 1936 von KOLIN (119) und unabhängig davon 1937 von WETTERER (198) in Deutschland entwickelte elektromagnetische Flußmesser. Es wird dabei ein "Magnetring" um ein herznahes Gefäß gelegt. Dabei wird das Prinzip der Entstehung von Induktionsstrom in einem Leiter benutzt, welcher sich in einem magnetischen Feld befindet. Als Leiter wird der Blutstrom in dem Gefäß aufgefaßt. Änderungen des Blutstromes führen zu Änderungen des elektrischen Potentials zwischen den magnetischen Polen, es resultiert ein Signal, mit dem der Blutfluß bestimmt werden kann. Geeicht werden muß das Verfahren auf den sog. Nullfluß, d.h. auf den geringstmöglichen Fluß innerhalb des Gefäßes. Unglücklicherweise können Elektrolytveränderungen, anguläre Verschiebungen des Gerätes in bezug auf das Gefäß erhebliche - während der Benutzung nicht immer erkennbare - Nullpunktänderungen bewirken. Zur Untermauerung und Kontrolle der Nullpunktbestimmung hat man verschiedene in-vivo- und in-vitro-Verfahren benutzt. Man ging soweit, das Gefäß mit dem darumliegenden Flußmesser nach der Messung herauszunehmen und an Pumpen mit definierter Förderleistung anzuschließen (39, 69, 119). Ein absolut zuverlässiges Eichverfahren hat man jedenfalls bis dato nicht gefunden, worunter die quantitative Aussagekraft des System noch etwas leidet.

In den letzten Jahrzehnten wurden auch andere prinzipiell davon unterschiedliche, Methoden entwickelt; insbesondere das Pulskonturver-

fahren, dem die Auswertung der arteriellen Druckkurve zu Grunde liegt (13, 24, 201). Der Vorteil des Verfahrens ist, daß neben der globalen Bestimmung des Herzzeitvolumens auch nach BOURGEOIS (25) eine Schlag-zu-Schlaganalyse über einen theoretisch unbegrenzten Zeitraum möglich ist. Die Nachteile sind sowohl praktischer wie methodischer Natur: Ein aortaler Katheter muß notwendigerweise während der ganzen Messung liegen, und die erhaltenen Daten erlauben nur eine qualitative und keine quantitative Aussage, solange eine Eichung mit Hilfe einer Methode nach dem Fick'schen Prinzip nicht stattgefunden hat.

1.2 Das Fick'sche Prinzip

1870 stellt FICK (49, 163) das geniale Prinzip der Sauerstoff-Verbrauchsmessung vor, gleich versehen mit der Gegenprobe mittels Messung der Kohlendioxyd-Abgabe. Da die Methode eine gleichzeitige Messung des Sauerstoffgehaltes im gemischt-venösen und arteriellen Blut erfordert, ist eine Sondierung des rechten Vorhofes besser noch der Pulmonalarterie sowie die Punktion der Femoralarterie notwendig.

Um dies zu umgehen, versuchten DOUGLAS und HALDANE (51) 1922 eine nicht invasive Anwendung des Prinzips; ihre indirekte Bestimmung der arteriovenösen Kohlendioxyd-Differenz erwies sich jedoch als ungenau und umständlich.

Mit Einführung des Herzkatheterismus durch FORSSMANN (52) und nachdem die klinische Anwendbarkeit der Prozedur seit 1945 durch COURNAND, RICHARDS, STEAD, MacMICHAEL und CHARLIER (36, 37, 142, 163, 178) belegt wurde, konnte endlich das Fick'sche Prinzip zur Messung des Herzminutenvolumens routinemäßig eingesetzt werden.

1.2.1 Die Indikatorverdünnungsmethode von Stewart-Hamilton

Die heute gängigen, klinisch-kardiologischen Herzzeitvolumen-Messungen sind im Endeffekt alle Modifikationen des Fick'schen Prinzips. Es ist allerdings das große Verdienst von STEWART (158, 179-182) und HAMILTON (80-88), ein Verfahren entwickelt zu haben, das von der schwierigen Messung von Eigen- und Fremdgasen, insbesondere der Sauerstoffaufnahme unabhängig war: die Indikatorverdünnungsmethode. Dabei wird ein Farbstoff als Indikator in die Pulmonalarterie injiziert und in einer peripheren Arterie die Farbstoffverdünnung in der Zeit als Zeitkonzentrationskurve aufgezeichnet. Aus der Fläche unter der Zeitkonzentrationskurve läßt sich der Blutfluß, in diesem Fall das Herzzeitvolumen, bestimmen.

1.2.2 Das Röntgenkontrastmittel als Indikator

Dieses Verfahren, das in letzter Zeit entwickelt wurde, mißt den Grad der Absorption von Röntgenstrahlen nach intrakardial oder aortaler Injektion von Kontrastmittel (33, 34, 94-101, 205). Die Zeitdichteänderungen des Kontrastmittels werden durch einen "Dichtemesser" ähnlich der Farbstoffverdünnungsmessung aufgezeichnet. Aus der injizierten Menge des Kontrastmittels und seiner "Dichtekurve" in der Zeit wird nach dem Fick'schen Prinzip resp. der STEWART-HAMILTON'schen Gleichung das Herzzeitvolumen bestimmt: Methode der Videodensitometrie. Da die Röntgenstrahlen jedoch außer dem Herzen auch unterschiedliche Gewebe durchdringen müssen, ist eine Kontrastmitteldichtemessung schwierig. Um eine korrekte Eichung durchführen zu können, müssen gleiche meßtechnische Absorptions-Bedin-

gungen sowohl für die örtliche intravasale "Ausgangsdichte" des Kontrastmittels bei der Injektion wie auch für die Messung der "Dichteverdünnungskurve" in der Zeit gefordert werden.

1.2.3 Versuche, vom Herzkatheter unabhängige Verfahren zu entwickeln

Man bemühte sich gleichzeitig, schonende - vom Herzkatheter unabhängige - Methoden zu entwickeln, bei denen die Herzzeitvolumenbestimmung lediglich eine periphere Injektion und externe Registrierung nötig macht. Besonders nahe an dieses Ziel kamen Methoden, bei denen man versuchte, durch Registrierung der Sauerstoff- respektive Farbstoffdilutionskurve über dem Ohrläppchen, das Herzzeitvolumen zu messen (12, 189). Die Erfahrung zeigte jedoch, daß diese Methoden, die vom Prinzip her einleuchten, nicht den kardiologisch-diagnostischen Ansprüchen - zumindest quantitativ - gerecht werden. Die Problematik dieser Verfahren besteht darin, daß bis heute kein geeignetes Eichverfahren gefunden wurde, welches die exakte Umwandlung der gemessenen Signale in die Indikatorkonzentration ermöglicht.

1.3 Anwendung von Isotopen

Isotopen wurden bei Erwachsenen erstmals 1927 von BLUMGART zur Herzdiagnostik verwendet (19-21), über das erste untersuchte Kind wurde 1941 von J.G. HAMILTON berichtet (79). Doch blieb der Anwendungsbereich wegen der relativ hohen Bestrahlungsdosis durch das zumeist verwendete radioaktive Jod sehr klein. 1962-1965 wurde das Isotop Technetium-99m eingeführt, das dank seiner kurzen Halbwertszeit von nur 6 Stunden die Strahlenbelastung ganz wesentlich herabsetzte; eine Eigenschaft, die vor allem der Paediatrie zugute kommt (90, 91, 121, 134). Als ANGER (3-5) 1964 die sog. Gamma-Kamera entwickelt hatte, stand ein Aufnahmegerät zur Erfassung schnel-

ler dynamischer Vorgänge zur Verfügung, das daher rasch Eingang in die Kardiologie fand. 1966 wurde erstmals Technetium-99m kombiniert mit der Gamma-Kamera diagnostisch kardiologisch bei Erwachsenen beschrieben (122, 123, 124, 135-140, 195); seit 1970 wird diese Technik in der Kinderkardiologie angewandt (58, 110, 111, 138, 161, 183-185, 197). Es handelt sich dabei um eine grundsätzlich nicht-invasive Prozedur, die neuerdings aber auch nicht mehr als gefährliche Manipulation (s. Tabelle 2) angesehen werden kann. Die Ganzkörperbestrahlung, die der Gonadenbestrahlung gleichgesetzt wird, entspricht bei einem 5 Jahre alten Kind etwa der Bestrahlungsdosis von 3-4 Thoraxröntgenbildern (183). Mit in Zukunft besserer, empfindlicherer Apparatur ist mit einer Dosissenkung zu rechnen.

1.3.1 Das Isotop und die Stewart-Hamilton-Methode

Folgende Leistungen zum Beispiel können die Registriersysteme heute in der Routinediagnostik erbringen: 1- eine qualitative Differenzierung zwischen verschiedenen Herzzeitvolumina; 2- das Auffinden von Shunts. Darüber hinaus werden anatomische Einzelheiten zuverlässig erkannt. Dies ist in Einzelfällen von großem Wert (1, 2, 16, 23, 28, 29, 46, 58, 101-111, 161, 182, 193, 195, 197). Unvollkommen dagegen ist neben diesen positiven angiokardiographischen Aspekten die bisherige quantitative Ermittlung der Kreislaufgrößen, weil noch erhebliche methodische Schwierigkeiten zu lösen sind (1, 2, 16, 23, 133, 161, 184, 185, 187, 195).

Wie schon 1948 PRINZMETAL (153, 154) demonstrierte, können radioaktive Indikatoren zur Herzminutenvolumenbestimmung verwendet werden. Er applizierte ein Radiopharmakon intravenös und registrierte extern den Zeitverlauf der Aktivität (die sog. Zeitaktivitätskurve) über dem Herzen. Es handelte sich hierbei um die erste nuklearmedizinische Modifikation der Indikatorverdünnungsmethode.

Wie bei allen Indikatordilutionsmethoden, so versuchte auch PRINZMETAL unter Verwendung des STEWART-HAMILTON'schen Prinzips das Zeitvolumen (HZV) mittels des Quotienten aus applizierter Menge (I) und der Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve zu berechnen.

$$HZV = \frac{I}{\int_0^\infty c(t)dt} = \frac{I}{\bar{c} \cdot t} \qquad (1)$$

$\bar{c}$ ist die mittlere Indikatorkonzentration während der Passagezeit t.

1.3.2 Das Problem des nicht invasiven Vorgehens

Alle bisher vorgestellten quantitativen Analysen der Herzszintigramme basieren auf diesem Prinzip (80-88, 179-182). Bei der Interpretation der so durchgeführten externen Messung muß jedoch bedacht werden, daß die Aktivität des Indikators die Menge (I) repräsentiert. Die gewonnenen Daten entsprechen stets dem Produkt aus der jeweiligen unbekannten Aktivitätskonzentration und des im Registrierbereich der Kamera befindlichen Blutvolumens. Letzteres ist aber auch noch nicht bekannt. Aus diesem Grund ist bei Anwendung der Formel zunächst eine Umwandlung der Zeitaktivitätskurve in eine Zeitkonzen-

trationskurve durch eine Eichung erforderlich. In dieser Eichung liegt die Kernschwierigkeit aller radiokardiographischen Methoden.

Der Versuch von PRINZMETAL, die Eichung durchzuführen, bestand darin, daß er mehrere Blutproben nach vermutlich vollkommener Mischung des Indikators mit dem Blut entnahm. In ihnen bestimmte er die Indikatorkonzentrationen; den ermittelten Wert ordnete er der zur gleichen Zeit über dem Thorax im Bereich des Herzens gemessenen Aktivität zu. Dabei wurde die Indikatormenge, die sich gleichzeitig in benachbarten Gefäßen, der Lunge und im Gewebe befand, noch nicht berücksichtigt. Der Quotient zwischen der Indikatorkonzentration im venösen Blut und der mit dem Detektor über dem Herzen registrierten Aktivität stellt seine Eichgröße dar.

Folglich erbrachte die so attraktive neue Methode nicht die erwartete Genauigkeit und fand daher keine klinische Resonanz (siehe Abs. 2.1.1)

1.3.3 Das Idealziel der quantitativen Radiokardiographie

Geht man davon aus, daß bis heute noch kein routinemäßig anwendbares, nicht-invasives Verfahren zur Kreislaufvolumenbestimmung zur Verfügung steht, so wird es offensichtlich, daß die Entwicklung einer entsprechenden Methode, die schon für Erwachsene wünschenswert wäre, im Bereich der Paediatrie eine ungleich größere Bedeutung besitzt.

Kein Zweifel besteht auch daran, daß bei Herzminutenvolumenbestimmungen die Invasivität der Methode den diagnostischen Aussagen angemessen werden muß. Während bei Operationen die Anwendung des elek-

tromagnetischen Flußmessers durchaus diskutabel ist, kann bei der täglichen Routineherzdiagnostik höchstens der Herzkatheterismus verantwortet werden. Die größte Schonung des Patienten muß eindeutig in der Paediatrie verlangt werden, da bereits eine längere Untersuchungsdauer und mehrere regelmäßig abgenommene Blutproben zu einem Problem werden können. Bei Kindern ist eine nicht-invasive und dennoch quantitative Methodik direkt indiziert.

Soll ein derartiges nicht-invasives Verfahren auch für dieses Lebensalter entwickelt werden, so muß der Erfüllung folgender Bedingungen die Priorität gegeben werden:

1. Die Applikation des Indikators oder Tracers sollte in eine periphere Vene erfolgen können;
2. die Registrierung müßte in möglichst kurzer Zeit extrakorporal stattfinden;
3. die gleichzeitige Eichung dürfte nicht über Blutentnahmen erfolgen.

Die vorliegende Studie zeigt einen der Wege zur Erfüllung dieser für die Kinderheilkunde anzustrebenden Bedingungen.

Um die Gültigkeit des vorgeschlagenen Verfahrens zu testen, wurden zunächst Modell- und Tierexperimente vorgenommen. Dabei sollten als simultane Vergleichsmessungen die Farbstoffverdünnungsmethoden dienen. Um die Anwendbarkeit der Methode am Menschen zu demonstrieren, wurde vorgesehen, die bei routinemäßig durchgeführten Lungenszintigraphien erhaltenen Daten zur Bestimmung des Herzzeitvolumens zu verwerten. Zur Messung der Shuntvolumina bei Herzvitien sollte die Methode durch Applikation eines "Doppelisotops" modifiziert werden.

2. METHODE

2.1 Spezielle Methodik

2.1.1 Analyse der messmethodischen Grenzen der bisherigen Verfahren

Eine detaillierte Analyse der PRINZMETAL-Methode - die als grundlegendes Modell aller bisherigen nuklearmedizinischen Herzminutenvolumenbestimmungen gelten kann (106, 109, 133, 161, 171, 184, 190, 193) - zeigte, daß die Methodik mit grundsätzlichen Fehlerquellen behaftet ist. In der Durchführung des Eichverfahrens liegt die größte Fehlerquelle. Um dies zu erläutern, muß man sich zunächst die physiologische Bedeutung des Eichfaktors vergegenwärtigen. Der Faktor sollte nach Äquilibrierung des Indikators mit dem Blut die Relation zwischen registrierten Impulszahlen und der jeweiligen in einem wohldefinierten Blutvolumen existierenden Indikatorkonzentration wiedergeben.

a) Wie in Abs. 1.3.2 dargelegt, entnahm PRINZMETAL nach vermutlich vollkommener Durchmischung des Indikators mit dem Blut peripher Blutproben, in denen er die Indikatorkonzentration bestimmte durch entsprechende Messung der Strahlungsaktivität. Um sie mit der über dem kardiopulmonalen System von der Gamma-Kamera registrierten Aktivität ins Verhältnis setzen zu können, nahm er gleichzeitig Kamerakontrollregistrierungen über dem Herzen vor. Der Unterschied zwischen den beiden Meßvorgängen - einmal die direkte Messung des Tracers in der Blutprobe, zum andern durch den Schirm des Brustkorbes - wurde als systematische Fehlerquelle nicht berücksichtigt.

b) Da nach Äquilibrierung des Indikators mit dem Blut die Aktivität sich nicht in den Herzhöhlen allein, sondern auch in den benachbarten Gefäßen und im Gewebe befindet, entsteht bei dem bisherigen Eichverfahren ein weiterer, nicht exakt erfaßbarer und des-

halb viel schwerwiegenderer Fehler: die Kamera erfaßt nicht nur die gewünschten Blutvolumina des Herzens, sondern auch die Volumina derjenigen Gefäße, die unter oder neben dem Herzen liegen.

c) Im Gegensatz dazu befindet sich der Indikator bei der Bestimmung der Zeitaktivitätskurve während der ersten Passage durch das Herz, noch streng intravasal. Er ist außerdem auf die Herzhöhlen und die nahen großen Gefäße beschränkt. Die vom Kamera-Blickfeld während dieser Passage erfaßte Blutmenge ist kleiner als das nach der späteren Indikatoräquilibrierung mit gleichem Kamera-Blickfeld gemessene Blutvolumen zur Bestimmung des Eichfaktors. Die darauf folgende Division der bei der ersten Passage gewonnenen Daten durch den Eichfaktor wird unvermeidlich die jeweilige Indikatorkonzentration im Herzen stark unterschätzen und damit wie aus der STEWART-HAMILTON'schen Gleichung hervorgeht das Herzminutenvolumen überschätzen.

d) Bei der Anwendung der PRINZMETAL-Methode wurde ferner nicht berücksichtigt, daß nach peripherer Indikatorapplikation nicht das ganze Herz, sondern nur das rechte Herz, welches das gesamte Herzzeitvolumen nach i.v.-Applikation zuerst passiert, als Registrierbereich verwendet werden darf.

e) Schließlich überlagerte die Strahlungsaktivität des rezirkulierenden Indikators die primäre Zeitaktivitätskurve derart, daß letztere kaum exakt zu rekonstruieren war.

PRINZMETAL, der über beide Herzkammern registrierte, versuchte, die Rezirkulation durch eine Extrapolation der so gewonnenen Zeitaktivitätskurve zu eliminieren. Dies erwies sich in der

Praxis als nicht durchführbar, da auch unter der Annahme, daß der hypothetische Verlauf der primären Kurve im abfallenden Schenkel durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden kann, in der Regel nicht genügend Meßpunkte aus der rezirkulationsfreien Phase zur Verfügung standen, aus denen der Verlauf der Exponentialkurve ermittelt werden könnte. Dieses Problem ist aus der Literatur über die Farbstoffverdünnungsmethoden in bestimmten Grenzsituationen bekannt (8-11, 69, 204).

Aus paediatrischer Sicht muß weiterhin berücksichtigt werden, daß die bei diesem Verfahren für die Eichung notwendigen sehr langen Registrierzeiten und die wiederholten Blutabnahmen ohne eine erhebliche Sedierung des Kindes kaum in der Praxis durchgeführt werden können.

Werden die vorausgehenden Erläuterungen kritisch betrachtet, so müssen vor allem zwei Gründe unterstrichen werden, weshalb die bisherige nuklearmedizinische Methodik in der kardiologischen Routine nicht anwendbar blieb: die Verwendung eines nicht hinreichend geeigneten Eichvorganges und das sehr hohe Ausmaß der hierbei auftretenden Rezirkulationsprobleme.

Damit erhebt sich die Frage, ob eine andere Meßanordnung entwikkelt werden kann, die durch ein geeignetes Eichverfahren bzw. ein oder mehrere gleichzeitig applizierte Radiopharmaka die dargelegten Probleme eliminiert und dadurch der vom Prinzip her so attraktiven Methode den Zugang zur Diagnostik erlaubt.

2.1.2 Theoretische Basis der neuen radiokardiographischen Methode

A. Die Elimination der Rezirkulation

Soll die Rezirkulation des Tracers eliminiert werden, so muß ein intravasal verbleibendes Radiopharmakon verwendet werden, das die Lunge nicht passieren kann.

Als ein derartiges Radiopharmakon bieten sich die intravenös applizierten Humanserumalbuminmikrospheren an. Diese Partikel sind nicht in der Lage, das Kapillarnetz der Lunge zu passieren und bleiben so nach der ersten Passage in der Lunge haften, wo sie mit relativ langer Halbwertszeit abgebaut werden. Neben der Tatsache, daß dieses Radiopharmakon in der Lunge haften bleibt und die Rezirkulation dadurch verhindert, bietet es zusätzlich den Vorteil, daß auch die applizierte Indikatormenge extern - man nimmt als Kamera-Blickfeld den gesamten Thorax - registriert werden kann. Dadurch wird die effektive Indikatormenge (I) meßbar. Darüber hinaus ist es nicht mehr nötig, die Indikatorspritze vor Injektion zu vermessen, und die applizierte Indikatormenge wird zu den gleichen meßtechnischen Bedingungen registriert wie die Zeitaktivitätskurve während der 1. Passage des Indikators durch das kardiopulmonale System.

Um die Umrechnung der Zeitaktivitätskurve in die Zeitkonzentrationskurve vornehmen zu können, muß die Fläche unter der Zeitaktivitätskurve durch das Gefäßvolumen dividiert werden, über dem sie ausgeschrieben wurde. Dadurch reduziert sich das oben besprochene Eichproblem auf die Bestimmung des zur Eichung nötigen Gefäßvolumens (s. Abb.: 1).

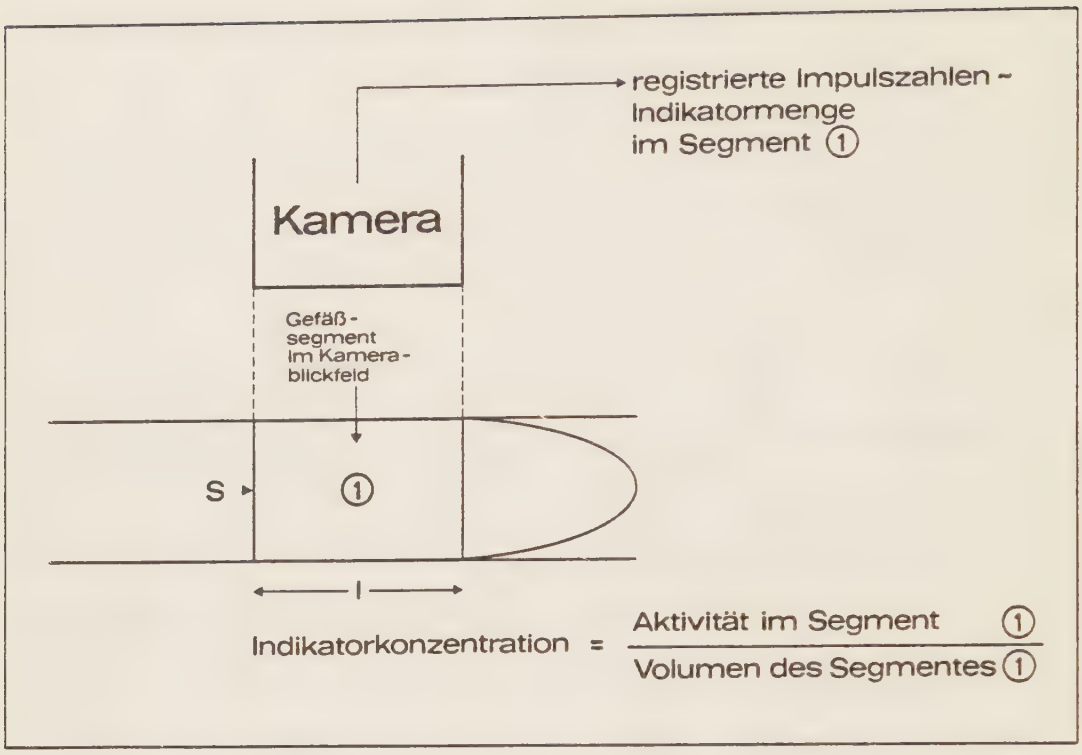


Abb. 1: Schematische Darstellung nuklearmedizinischer Modifikation der Indikatorverdünnungsmethoden

B. Vermessung des Registrierbereiches (= Gefäßvolumen)

Wird für die Aufzeichnung der Zeitaktivitätskurve ein Segment der Pulmonalarterie gewählt, so müssen aus den vorhandenen Daten sowohl die Länge als auch der Durchmesser des Gefäßsegmentes ermittelt werden können. Für die Bestimmung dieser beiden Größen wird die 1. Indikatorpassage durch das rechte Herz bis zum Erscheinen des Indikators in der Lunge verwendet. In den - in diesem Zeitraum aufgezeichneten Szintigrammen - ist auch die Pulmonalarterie eindeutig dargestellt (s. Abb.: 10a). Aus der Abbildung werden sowohl der Radius als auch die Länge des als Region von Interesse (ROI) gewählten Registrierbereiches bestimmt (s. Abs.: 2.3) Aus Radius und Länge kann das Volumen des Pulmonalarterien-Meßsegmentes berechnet werden.

C. Bestimmung des Herzminutenvolumens

Aus diesem Gefäßsegment wird die Zeitaktivitätskurve ausgeschrieben. Sie wird durch das ermittelte Gefäßvolumen dividiert und dadurch in die für die STEWART-HAMILTON'sche Gleichung notwendige Zeitkonzentrationskurve umgewandelt (= Eichung). Das Herzminutenvolumen ergibt sich dann als Quotient aus der in der Lunge akkumulierten Aktivität (I) und dem Indikator-Konzentrationsverlauf in der Zeit.

2.1.3 Material, Radiopharmakon

Als Indikator wurden handelsübliche Tc-99m-HSA-Millimikrospheren mit einem Durchmesser von 10-90 µ verwendet (Abb.: 2). Partikel dieser Größe bleiben im Lungengefäßsystem haften, so daß eine Re-

Abb. 2: Raster Elektronenmikroskopische Darstellung der Mikrospheren

zirkulation verhindert wird. Die applizierte Indikatormenge kann zudem unter gleichen meßtechnischen Bedingungen wie die Zeitaktivitätskurve mit der Gamma-Kamera erfaßt werden. Da die verwendeten Dosen so gering sind, so daß nur jede zwanzigtausendste Kapillare blockiert wird, besteht kein Embolierisiko. Darüber hinaus werden die Partikel in 2-8 Stunden abgebaut und eliminiert (108, 109, 171, 190).

2.1.4 Gamma-Kamera

Der Detektorkopf der verwendeten Szintillationskamera (LVOF Nuclear Searle) enthält einen großflächigen Natriumjodkristall mit einem Durchmesser von ca. 25 cm, auf welchen die radioaktive Strahlung durch einen Parallellochkollimator auftrifft (Abb. 3a und 3b). Der Kollimator besteht aus einer vor dem Kristall angebrachten Bleiplatte, in die parallel zylindrische Bohrungen ausgeführt sind.

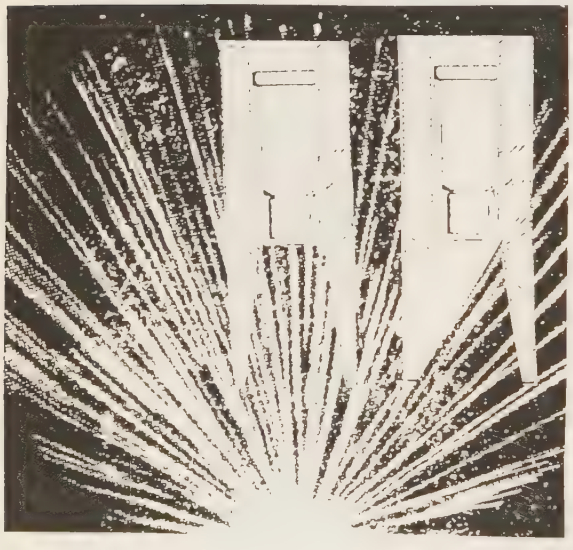


Abb. 3a: Schematische Darstellung der Kollimatorfunktion

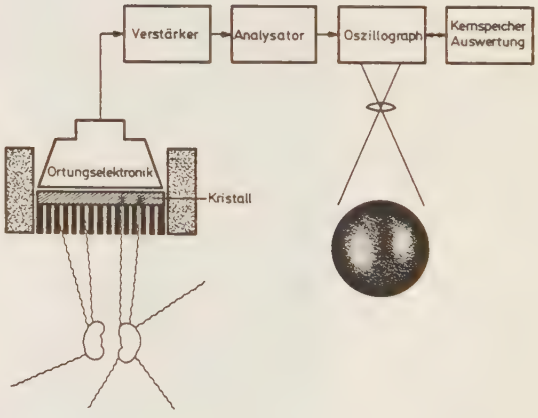


Abb. 3b: Schematische Darstellung des Meßkopfes einer Gamma-Kamera

Da eine Indikatorquelle nach allen Richtungen (360°C) Quanten ausgestrahlt, ist diese Einrichtung dazu gedacht, nur diejenigen γ-Quanten in einem Segment des Kristalls zu registrieren, die aus einer Quelle stammen, die sich senkrecht unter diesem Segment befindet (s. Abb.: 3a)

Die Oberseite des Szintillationskristalls ist mit Hilfe eines Lichtleiters (ionisierende Caesiumschicht) mit 19 Photokathoden verbunden, die in einer hexagonalen Matrix angeordnet sind. Der gesamte Aufbau der Meßeinrichtung ist in Abb. 3b dargestellt. Schematisch und bezogen auf ein Einzelereignis kann folgendes angenommen werden: Wird in dem Kristall im Bereich der Kollimatoröffnung ein Gamma-Quant absorbiert, so entsteht dort ein Lichtblitz (alle diese Gamma-Quanten werden nach dem "Alles oder Nichts-Gesetz" in Lichtenergie umgewandelt). Dieser erzeugt in jedem der einzelnen Photoverstärker ein elektrisches Signal.

2.1.5 Rechnersystem

Um die schnellen dynamischen Vorgänge in der Radiokardiographie bei gleichzeitig hohem geometrischem Auflösungsvermögen erfassen zu können, wurde zur Weiterverarbeitung der mit der konventionellen Gamma-Kamera (3, 4, 5, 48, 54, 55) registrierten Daten eine elektronische Datenerfassungsanlage angeschlossen. Die Amplitude des im vorigen Abschnitt eben beschriebenen elektrischen Signals ist proportional zur Lichtmenge, die von dem jeweiligen Photoverstärker registriert worden ist, so daß eine Aussage über die absorbierte Energie des Gamma-Quants vorgenommen werden kann.

Bedenkt man zusätzlich, daß ein dem Absorptionsort nahegelegener Verstärker ein höheres Signal erzeugt als entfernt gelegener und wertet man die unterschiedlichen Signale der einzelnen Photoverstärker durch ein entsprechendes Netzwerk aus, so kann hieraus der Ort des durch Absorption des Gamma-Quants erzeugten Lichtblitzes, und damit die Kristalleintrittsstelle und schließlich die Ortsinformation gewonnen werden. Dieser Vorgang findet nun gleichzeitig pro Zeiteinheit an allen Kollimatoröffnungen statt. Die entstehenden Lichtmengen werden unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Summation entsprechend dem darüber liegenden Auswertnetzwerk - ähnlich der Darstellung des Einzelereignisses - analysiert und in einem Kernspeicher festgehalten.

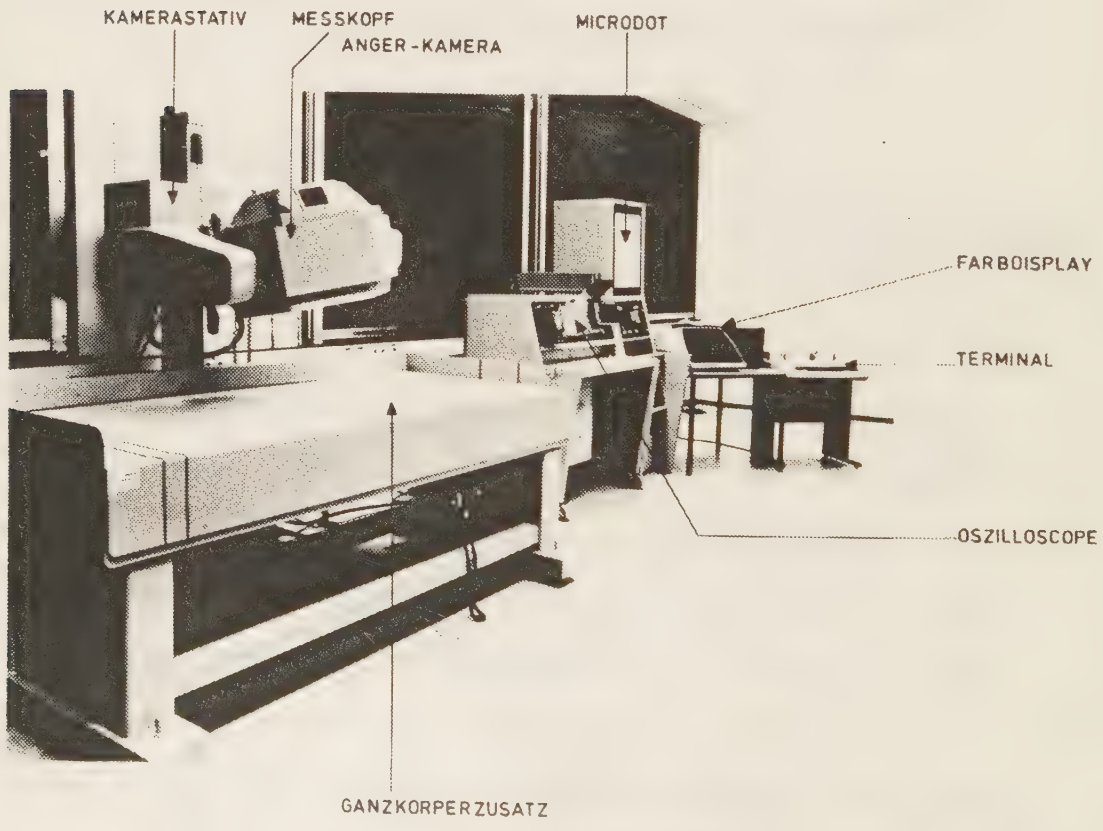


Abb. 4: Totalansicht der Gamma-Kamera mit Zusatzgeräten

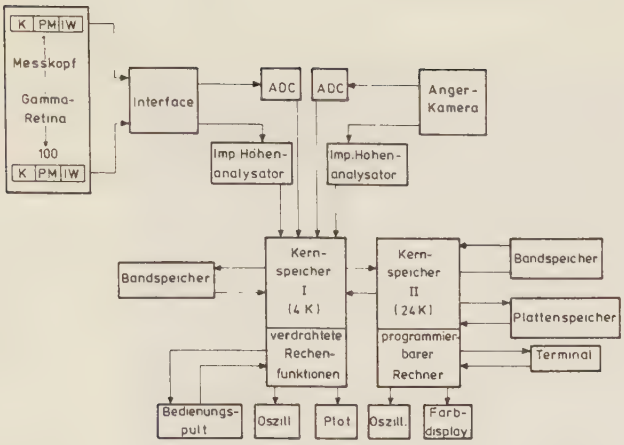


Abb. 5: Blockschaltbild der Datenverarbeitung der Gamma-Kamera
K = Kristall:PM = Photo-verstärker; IW = Impedanz-wandler;

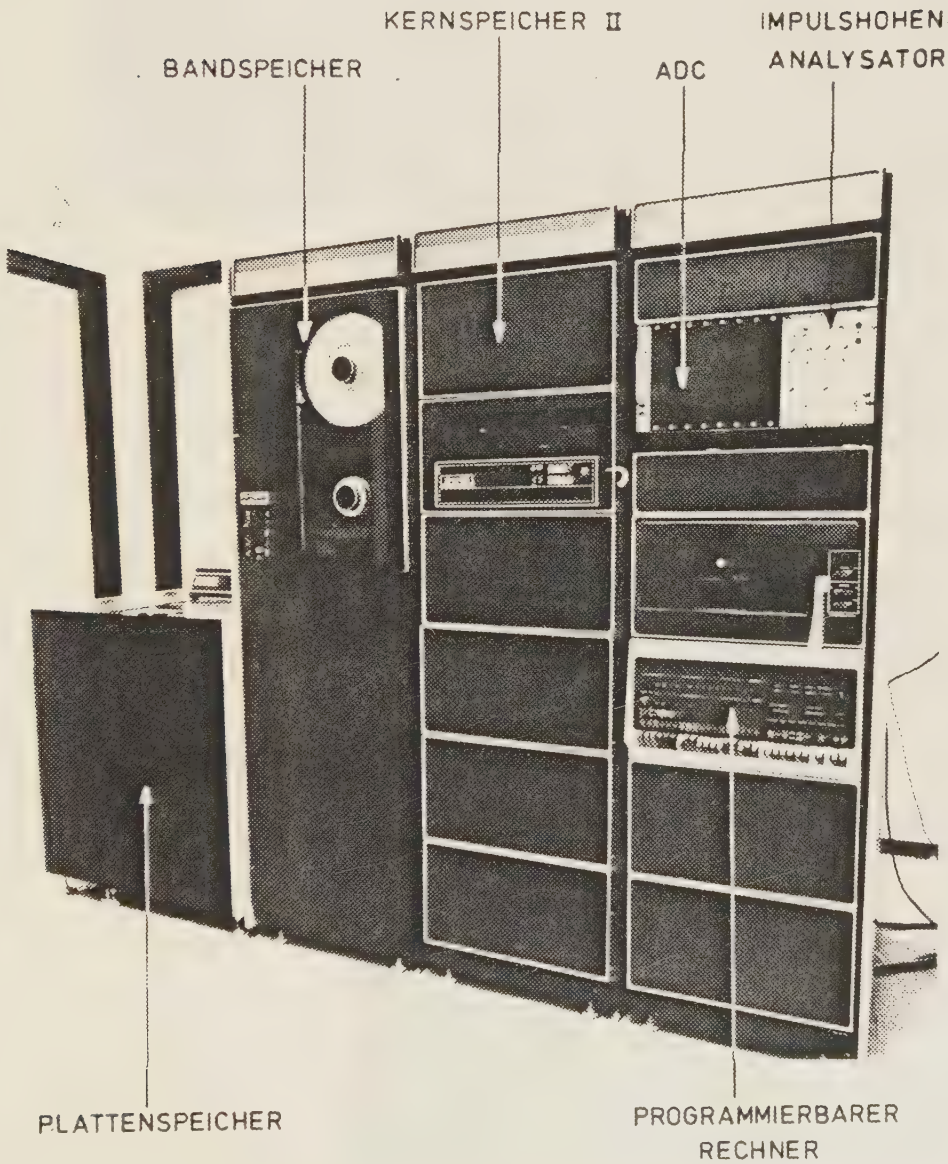


Abb. 6: Datenerfassungsanlage für die in Abb. 4 dargestellte Gamma-Kamera

Der Kernspeicherinhalt kann dann als Raster von Bildpunkten unterschiedlicher Helligkeit auf einem Oszillographenschirm als Szintigramm dargestellt werden. Zusätzlich wird in regelmäßigen Abständen der Kernspeicherinhalt automatisch abgefragt und in einer Datenverarbeitungseinheit auf Matrizen mit entsprechenden Zeitangaben archiviert (Abb. 7). Diese Art der Datenspeicherung gestattet, bei der anschließenden Auswertung der Daten den Inhalt jeder einzelnen Matrixposition zu unterschiedlichen Zeiten zu ermitteln und somit Zeitaktivitätskurven von beliebigen Arealen des untersuchten Objektes darzustellen (Abb. 8).

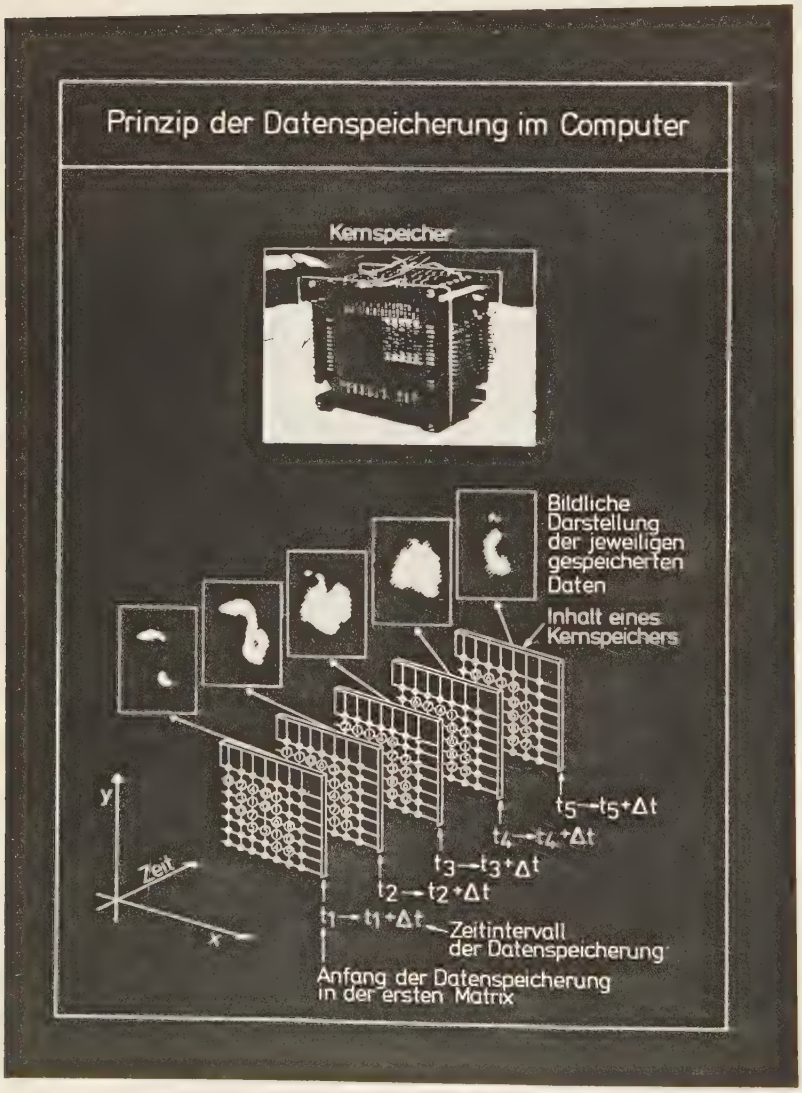


Abb. 7: Schematische Darstellung der Datenspeicherung im Computer.

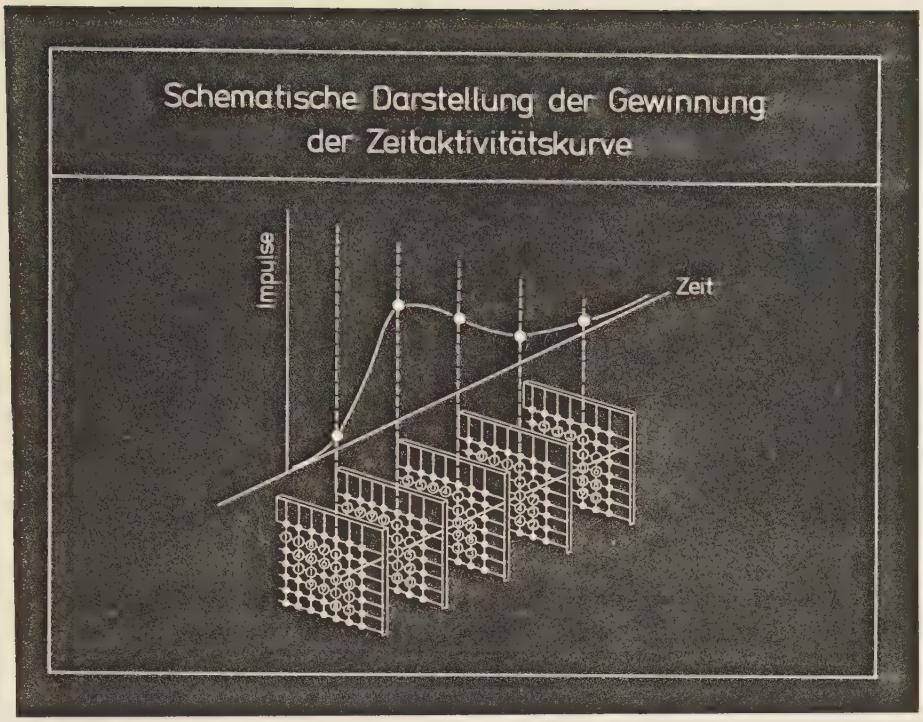


Abb. 8: Prinzip der Gewinnung der Zeitaktivitätskurven aus den gespeicherten Daten.

Die Dimension der Matrizen sind durch die Kernspeichergröße des Computers gegeben. In der Regel wurden für diese Untersuchungen Matrizen von 64 x 64 Punkten verwendet. Berücksichtigt man, daß der effektive Durchmesser der Registrierkristalle ca. 25 cm beträgt, so ergibt sich, daß ein Abstand zwischen zwei Matrizenpunkten ca. 0.4 cm im Objekt entspricht. Das Auflösungsvermögen ist entsprechend etwas arm und das gewonnene Bild grob. Die neueren Datenspeichereinheiten sind aber bereits mit Matrizen bis zu 256 x 256 Punkten ausgelegt, und der Abstand zwischen zwei Matrizenpunkten gibt im Objekt eine Strecke von ca. 0,1 cm wieder. Es können maximal bis zu 25 Matrizen pro Sekunde registriert werden.

2.2 Messung des Blutvolumens in dem Pulmonalarterienmeßsegment

Nach Wahl eines geeigneten Radiopharmakons und der optimalen Meßapparatur wurde die Aufgabe angegangen, den zur Eichung erforderlichen Blutvolumenabschnitt der Pulmonalarterie zu messen.

2.2.1 Vergleich der Pulmonalarterie mit einem Rohrmodell

Nach Erfassung der applizierten Indikatormenge (s. Abs. 2.1.2) wurde das Blutvolumen des Pulmonalarterienmeßsegmentes bestimmt. Dazu wurde als Vergleichsmodell ein gleichmäßig mit Indikator gefülltes Plastikrohr (s.Abb.: 9a) herangezogen.

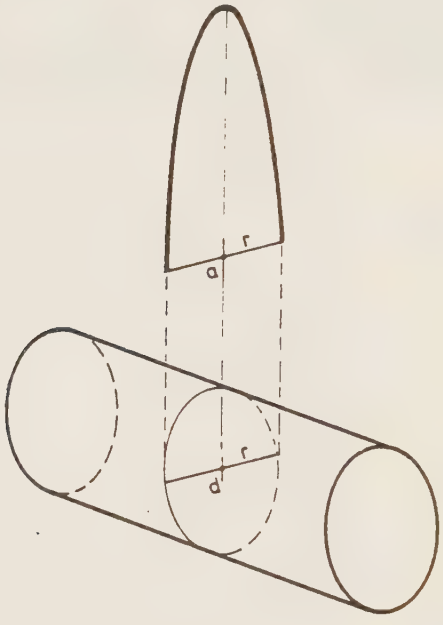


Abb.: 9a Ideal denkbare Aktivitätsverteilung über dem Querschnitt eines homogen mit Indikator gefüllten Rohrsegmentes. d = Rohrdurchmesser; a = kleine Achse der Halb-Ellipse; r = Rohrradius.

Die ideale Kameraabbildung eines senkrecht getroffenen, schmalen Rohrquerschnittes sollte eine Aktivitätsverteilung sein, welche die Form einer halbelliptischen Kurve einnimmt. Die kleine Achse (a) der Halbellipse würde dann dem Rohrdurchmesser (d) entsprechen (s. Abb. 9a). Zustande kam jedoch bei der Messung eine die Halbellipse mantelkurvenartig umkleidende Aktivitätsverteilungskurve, die von der Idealverteilung aus meßtechnischen Gründen abweicht (s. Abs. 2.2.4). Aufgrund ihrer Form bot sich an, diese "Mantelkurve" mit einer Gaus'schen Verteilung zu approximieren; dies gelang eindeutig (s. Abb.: 9b).

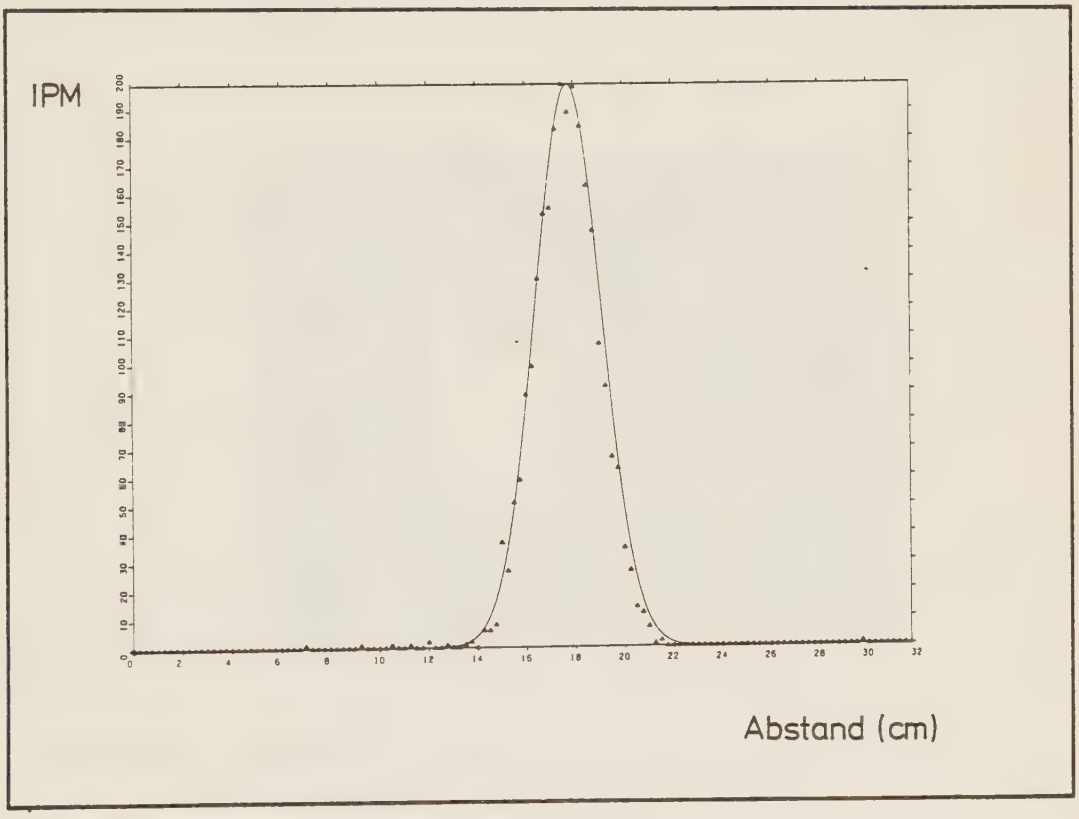


Abb. 9b: Mit der Gamma-Kamera registrierte Aktivitätsverteilung über einem homogen mit Indikator gefüllten Rohrsegment. Die Registrierebene wurde senkrecht zur Rohrachse gewählt. Durch durchgezogene Linie gibt die approximierende Gaus'sche Verteilung wieder.

Da eine Gaus'sche Verteilung eine wohldefinierte mathematische Größe ist (s. Abb.9c), konnte angenommen werden, daß aus ihr eine Rückberechnung des Durchmessers vom registrierten Rohrquerschnitt möglich sein müßte (s. Abs. 2.2.4). Gelänge es, so dürfte man annehmen, daß die Aktivitätsverteilung in der Pulmonalarterie mit demselben Verfahren durch entsprechende Gaus'sche Verteilungen approximiert werden könnte, woraus sich letztlich der Gefäßdurchmesser ergäbe.

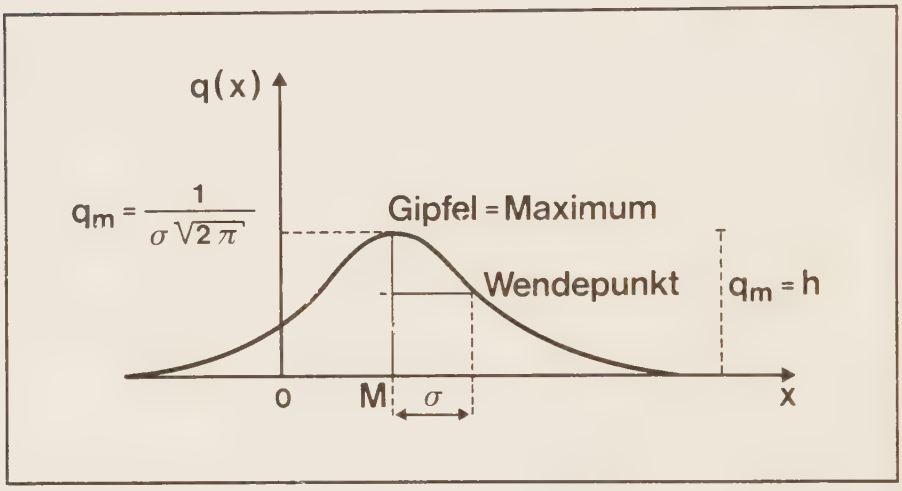
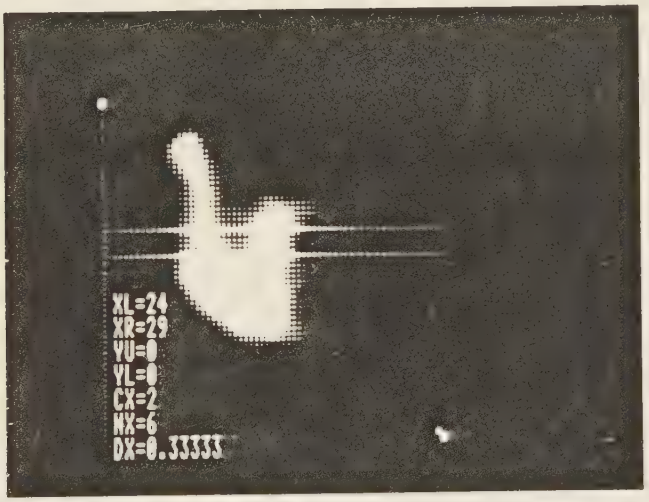


Abb.: 9c Gaus'sche Verteilung. Ihr Definitionsbereich für x reicht von $-\infty$ bis $+\infty$. Sie besitzt ihre senkrechte Symmetrieachse bei dem Wert x = M. Bei diesem Wert liegt der Gipfel (Maximalwert). Es gibt zwei Wendepunkte bei den Werten $X = M \pm \sigma$.

2.2.2 Registrierung der Aktivitätsverteilung in der Pulmonalarterie

Nach Injektion des Radiopharmakons in eine periphere Vene wurde über dem gesamten Thorax als Kamerablickfeld die erste Passage des Indikators durch die kardiopulmonale Zirkulation registriert.

Die Meßapparatur erlaubte - wie beschrieben - eine integrale Darstellung aller Matrizen in Form eines stehenden Bildes, die zwischen Indikatorapplikation und Indikatorerscheinen in der Lunge registriert wurden. Durch dieses Bild wurde ein horizontaler Schnitt auf der Ebene des Pulmonalarterienstammes gewählt und das Aktivitätsprofil entlang dieser linearen Schnittführung ausgeschrieben (Abb. 10a + 10b). Man tastet gewissermaßen punktuell an dieser Linie die jeweils senkrecht darunter vorhandene Aktivitätsstärke ab. Beginnt man mit der Messung von links nach rechts entlang der Abszisse, so bekommt man unterschiedliche Ordinate-Werte in Form eines charakteristischen Berg- und Talprofils, welche die



Rechtes Herz
mit Kamerafenstern
über der Pulmonalarterie

Abb.: 10a Integrale Darstellung aller Matrizen in Form eines stehenden Bildes während der Indikatorpassage durch die obere Hohlvene (links) das rechte Herz und die Pulmonalarterie (rechts). Horizontaler Schnitt auf der Ebene des Pulmonalarterienstammes (gepunktete Linie) durch den Thorax in Frontalprojektion.

Aktivitätsverteilung in mehreren anatomischen Strukturen widerspiegeln. Von links nach rechts erkennt man jeweils die Aktivitätsanteile des Lungenparenchyms, der oberen Hohlvene, der Pulmonalarterie und wieder des Lungenparenchyms.

Wie aus der Abbildung 10b ersichtlich ist, kommt es durch die räumliche Nähe der einzelnen anatomischen Strukturen zur Superposition der Aktivitätsverteilungen. Will man aus diesen Daten Informationen über den Durchmesser der Pulmonalarterie gewinnen, so müssen die Wechselwirkungen durch Überlappungen der einzelnen Verteilungen eliminiert werden. Diese Aufgabe wurde rechnerisch ge-

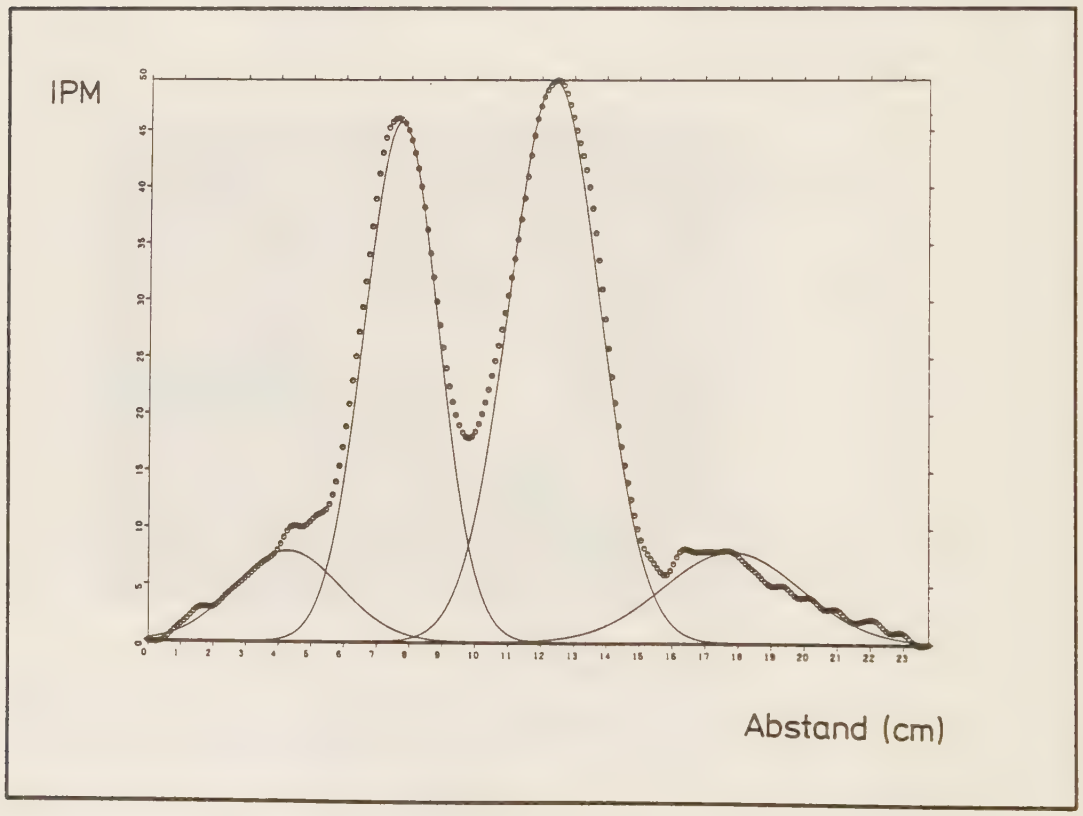


Abb. 10b: Aktivitätsverteilung im Thorax entlang einer horizontalen Schnittlinie in Höhe des Pulmonalarterienstammes. Die durchgezogenen Linien entsprechen den ermittelten Gaus'schen Verteilungen.

löst: Zunächst approximierte man die über dem horizontalen Schnitt gewonnene Aktivitätsverteilung durch eine Reihe von Gaus'schen Verteilungen (siehe auch Absatz 2.2.3). Es ist erkennbar, daß im Falle der Abbildungen 10a + b vier Gaus'sche Verteilungen zur Approximation nötig sind. Wie bereits erwähnt entsprechen die beiden mittleren Verteilungen mit den höchsten Gipfeln der Aktivität in der oberen Hohlvene und in der Pulmonalarterie. Die beiden randständigen kleineren Gaus'schen Verteilungen approximieren die Aktivitätsverteilung in kleineren Lungenarterienästen bzw. dem Lungenparenchym.

Nach anatomisch topographischer Identifikation wurden alle Verteilungen, die nicht der Pulmonalarterie entsprachen, anschließend von den Originaldaten subtrahiert. Die so erhaltene Restkurve er-

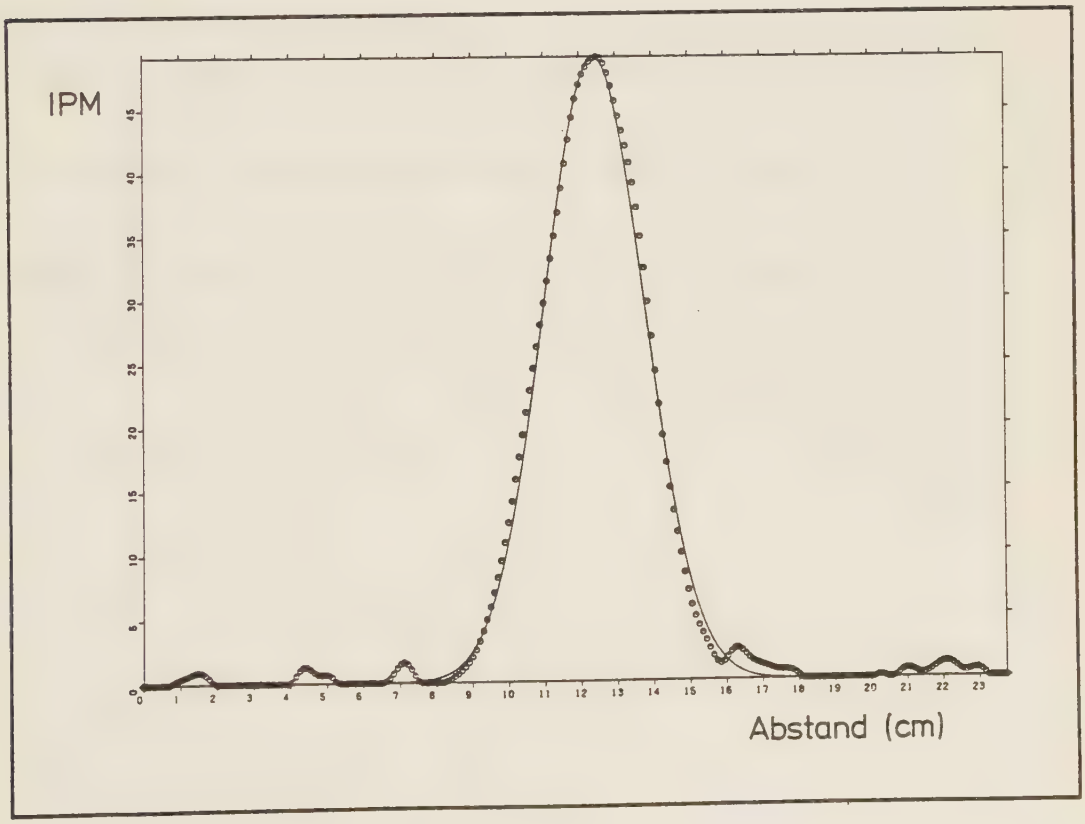


Abb. 11: Isolierte Pulmonalarteriendarstellung, die rechnerisch nach Subtraktion aller nicht der Pulmonalarterie entsprechenden Daten gewonnen wurde.

gibt zwangsläufig eine isolierte Darstellung der approximierten Pulmonalarterienaktivitätsverteilung wieder (Abb. 11).
Aus diesem Versuch konnte geschlossen werden, daß die im Rohrmodell erarbeiteten experimentellen Abhängigkeiten auch auf die Pulmonalarterie in vivo grundsätzlich anwendbar sein dürften. Somit war auch der erste Ansatz geliefert, den Durchmesser der Pulmonalarterie im Gefäßsegmentbereich zu berechnen. Da die Länge des Arteriensegmentes - wie später gezeigt wird, relativ einfach zu ermitteln ist-, stünde damit das notwendige Blutvolumen zur Eichung der über diesem Segment ausgeschriebenen Zeitaktivitätskurve zur Verfügung. Nach Umwandlung in eine Zeitkonzentrationskurve wären die Bedingungen zur externen Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem STEWART-HAMILTON'schen Prinzip gegeben. Im folgenden Kapitel sollen die einzelnen Schritte zur Ermittlung des Pulmonalarteriendurchmessers sequentiell dargelegt werden.

2.2.3 Approximation der Pulmonalarterienverteilung mit Gaus'schen Verteilungen

a. Entfernung der Kurvenunreinheiten und Erhöhung der Punktezahl

Da jede Gaus'sche Verteilung durch einen Mittelwert (M) und eine dazugehörige Streuung (σ) definiert ist (s. Abb.: 9c), muß man die Anzahl der Verteilungen und ihre Näherungswerte für den jeweiligen Mittelwert und die Streuung der einzelnen Gaus'schen Verteilung kennen. Da aus den Szintigrammen nicht ohne weiteres erkennbar war, welche anatomischen Strukturen miterfaßt waren (s.Abb.: 12), mußte die mathematische Analyse der Aktivitätsprofile über dem gesamten Thorax mit der Frage nach der maximalen Anzahl der unterzubringenden einzelnen Gaus'schen Verteilungen beginnen, da-

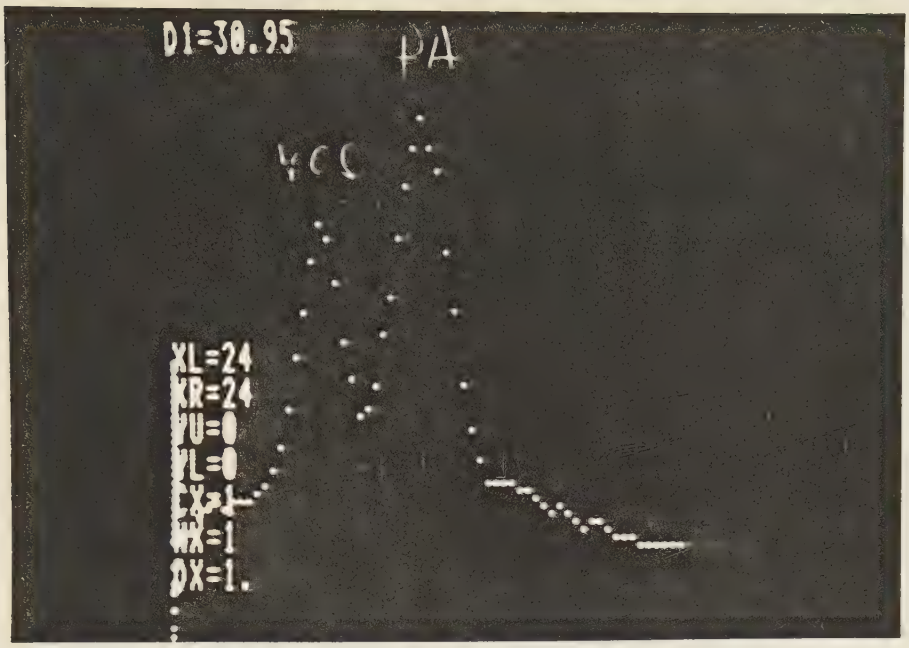


Abb.: 12 Aktivitätsverteilung entlang eines horizontalen Schnittes in Höhe des Pulmonalarterienstammes; Ebene des Schnittes s.Abb. 10 a.

mit das vorliegende Gesamtprofil in möglichst viele individuelle, approximierende Verteilungen zerlegt werden konnte. Da bei allen nuklearmedizinischen Untersuchungen naturgemäß statistische Fluktuationen auftreten, war es erforderlich vor der Anpassungsprozedur eine Glättung der Originalkurve durch eine ausgleichende Spline-Funktion vorzunehmen. Dazu wurde durch die ersten 5 Punkte der Kurve eine Regressionsparabel gelegt. In folgenden Schritten wurden jeweils 3 neue Punkte der Originalkurve und 2 Punkte der bereits schrittweise vorhandenen Parabeln in gleicher Weise behandelt, bis alle Originalpunkte verwendet waren. Durch dieses Verfahren können extreme Punktabweichungen der Originalkurve ausgeglichen werden. In einem weiteren Schritt wurde durch definierte Interpolation die Anzahl der Punkte erhöht.

b. Grobanpassung mit Gaus'schen Verteilungen

In der so vorbereiteten und bereits verfeinerten Gesamtkurve ließ sich nun die Anzahl der Kurvengipfel ermitteln (s. Abb. 12 + 10b). Man ging dann praktisch so vor, daß auf iterativem Wege der Kurvenanteil, der dem höchsten Aktivitätsgipfel zuzuordnen war, mit einer Gaus'schen Verteilung approximiert wurde. Als höchster Gipfel wurde dasjenige Segment der Kurve definiert, in dem das absolute Aktivitätsmaximum sich befand, welches von zwei unmittelbar rechts und links von ihm liegenden in Wendepunkten abgegrenzt war. Die dieses Segment der Kurve approximierende Gaus'sche Verteilung wurde von der Gesamtkurve subtrahiert. Es entstand in den übrig gebliebenen Restkurven als Korrelat zu weiteren anatomischen Strukturen ein neues niedrigeres absolutes Maximum, an dem dieses Verfahren erneut angewendet werden konnte. Erreichte bei sukzessiver Anwendung dieser Methode das jeweils absolute Maximum der Restkurve einen vorgewählten minimalen Grenzwert, der größenmäßig zu vernachlässigen war, so wurde die Grundanpassung beendet.

c. Berechnung des Mittelwertes der einzelnen Gaus'schen Verteilungen

Nun wurde der Mittelwert der somit gesonderten einzelnen Gaus'schen Verteilungen berechnet (s. Abb. 9c). Dazu bildete man von der geglätteten und interpolierten Originalaktivitätsverteilung über dem Thorax zunächst die erste Ableitung. Aus dem Verlauf der ersten Ableitung wurden für jede zur Anpassung verwendete Gaus'sche Verteilung die Koordinaten derjenigen Nullstelle, die ihrem

3) Diese Aufgabe ist deshalb eindeutig lösbar, da die in Frage kommenden Gaus'schen Verteilungen in diesem Falle naturgemäß eine endliche Streuung aufweisen, die größer als ein eindeutig definierbarer, vorgegebener Wert ist.

Aktivitätsgipfel entsprach, ermittelt und die dieser Nullstelle unmittelbar benachbarten Wendepunkte bestimmt (s. Abb. 9c). Die zwischen diesen Wendepunkten liegenden Daten wurden zur Bestimmung des Mittelwertes nach folgender Formel verwandt:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i \cdot y_i}{\sum y_i} \qquad (2)$$

d. Streuung der einzelnen Gaus'schen Verteilungen

Für jede Verteilung wurde die Streuung aus den x- und y-Koordinaten von zwei aufeinanderfolgenden Wendepunkten aufgrund folgender Formel berechnet:

$$s_{x_1} = \frac{|x_1 - \bar{x}|}{\sqrt{2 \ln y_1/y_{max}}} \; ; \; s_{x_2} = \frac{|x_2 - \bar{x}|}{\sqrt{2 \ln y_2/y_{max}}} \qquad (3)$$

In dieser Formel geben x_1, y_1 bzw. x_2, y_2 die x- und y-Koordinaten des ersten bzw. zweiten Wendepunktes wieder.

c. Symmetriesierung der einzelnen Gaus'schen Verteilungen

Im Rahmen dieser Grobanpassung weichen in der Regel die so ermittelten zwei Streuungen (s_{x_1} und s_{x_2}) jeder Gaus'schen Verteilung voneinander ab. Die Ursache dafür ist die enge räumliche Beziehung der anatomischen Strukturen, die zu einer Superposition der den einzelnen Strukturen entsprechenden Gaus'schen Verteilungen in der Originalverteilung über dem gesamten Thorax führt. Der größere der beiden, für die Streuung ermittelten Werte, ist erwartungsgemäß durch eine derartige Superposition mehr beeinflußt als der kleinere. Daher wurde der kleinere Wert als die bessere Näherung zur Abschätzung der Streuung betrachtet und für die weitere Berechnung benutzt.

f. Die isolierte Pulmonalarteriendarstellung

Die auf iterativem Wege bei der Grobanpassung gewonnenen einzelnen Verteilungen konnten nun berechnet werden. In der Aktivitätsverteilung über dem gesamten Thorax entsprach von den zwei höchsten Aktivitätsprofilen das rechte der Pulmonalarterie (s. Abb. 10a + b). Nach Subtraktion aller nicht der Pulmonalarterie entsprechenden Gaus'schen Verteilungen von der Originalkurve stand die der Pulmonalarterienaktivitätsverteilung angepaßte Gaus'sche Verteilung isoliert zur Verfügung (s. Abb. 11).

g. Optimierung der Approximation

Die so gewonnenen Parameter sowohl der Originalkurve als auch der isolierten Pulmonalarteriendarstellung sind durch Näherungsverfahren ermittelt worden. Sie wurden daher in anschließenden Schritten optimiert, so daß die statistisch beste Approximation der Originaldaten erreicht wurden. Bei dem benutzten Optimierungsverfahren handelt es sich um eine übliche, nicht lineare Methode der besten Anpassung mit dem kleinsten quadratischen Abstand von den Kurvenpunkten (GOLUB und PEREYRA (60)). Als Lösung lieferte dieses Verfahren die optimierten Werte für die nicht-linearen Parameter, d.h. die Mittelwerte und die Streuung sowie für die linearen, d.h. die Verteilungsmaxima.

2.2.4 Berechnung des Rohr- bzw. Pulmonalarteriendurchmessers

Wie in Abs. 2.2.1 bereits dargelegt, würde eine ideale Aktivitätsverteilungskurve über einem gleichermaßen mit radioaktivem Indikator gefüllten Rohrquerschnitt mit einer halbelliptischen Verteilungskurve beschrieben. Statt der erwarteten Halbellipse erhielt man jedoch bei der Messung mit der Gamma-Kamera eine Konvolutkurve, die sich in Form eines "Mantels" der gedachten Ellipse auflagerte. Es liegt daran, daß bei der Detektion von Strahlen mit Hilfe von Na-Jodid-Kristallen und vorgeschalteten Kollimatoren eine scharfe Abbildung einer punktförmigen Strahlungsquelle prinzipiell nicht möglich ist. Die Gründe dafür sind hauptsächlich drei:

1.) Die radioaktive Strahlung wird in allen Raumrichtungen abgegeben, von denen nur ein Raumwinkel (Segment) durch den Kollimator registriert wird;
2.) Es wird dadurch die Punktquelle auf den Durchmesser der Kollimatoröffnung vergrößert, deren ganze Fläche dem Strahleneintritt zur Verfügung steht;
3.) Darüber hinaus kommt es zur Streuung der Quanten im Registrierkristall.

Experimentell kann nachgewiesen werden, daß diese Effekte, d.h. die Punktquellenstreuung, auch durch Gaus'sche Verteilungen beschrieben werden können (s. Abb. 13 - linker Rand der Graphik). Zur Abgrenzung gegenüber der bisherigen Verwendung der Gaus'schen Verteilung wurden diese Verteilungen mit "Gauß II" bezeichnet. Um bei dem in-vitro-Versuch mit dem isotopgefüllten Rohr zu bleiben heißt es,

daß die Abbildung des Rohrquerschnittes nicht rein elliptisch ist, sondern "verschmiert" wird. Der Effekt bewirkt eine Verzerrung der erwarteten Halb-Ellipse, so daß die gemessene sog. Mantelkurve durch eine Konvolution der beiden Funktionen beschrieben werden muß.

Wie bereits die mathematischen Analysen von Vyska, Meyer, Feinendegen (191) demonstrieren, wird bei dieser Art der Abbildung das "2. Moment" der erwarteten Halb-Ellipse bis auf eine Konstante durch das "2. Moment" der Mantel-Konvolutkurve eindeutig gegeben; hierbei ist das "2. Moment" (191) mathematisch folgendermaßen beschrieben:

$$\int_0^\infty x^2 \cdot f(x)\, dx \qquad (4)$$

und stellt die Standardabweichung der Verteilung dar, folglich ja auch die Lage des Wendepunktes auf der gereinigten Mantelkurve (s. S. 24; Abb. 9c). Da die Größe des 2. Momentes bei einer Ellipse dem Radius direkt proportional ist, folgt, daß aus dem 2. Moment der gemessenen Konvolutkurve der Radius des Rohrs - oder Gefäß-Segmentes ermittelt werden kann. Deshalb muß eine lineare Beziehung zwischen diesen beiden Größen erwartet werden.

2.2.5 Bestimmung der Konstanten

Aufgrund der theoretischen Analysen muß zwischen r und SD[1)] eine Abhängigkeit erwartet werden, die mit einem Polynom 2. Grades (i.e.: $r = a + b(SD) + c(SD)^2$) beschrieben werden kann. Da die in diese Beziehung eingehenden Konstanten a, b und c zu spezirischen Kameracharakteristiken zählen, müssen sie für jede Kamera zunächst getrennt experimentell ermittelt werden. In unserem Fall wurde für die Bestimmung eine Serie mit Aktivität gefüllter Rohre mit bekanntem Rohrdurchmesser verwendet (s. Abs. 3.1).

1) $SD = \sigma$

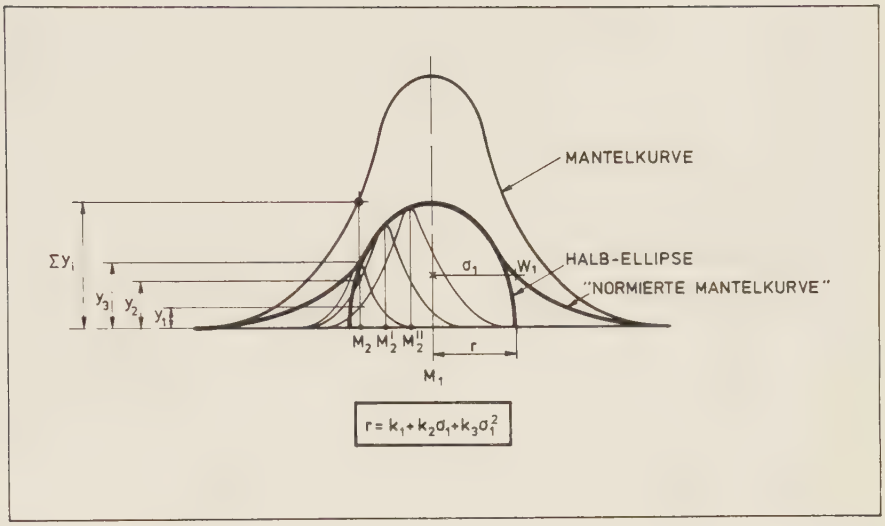


Abb. 13: Charakteristische Beziehungen zwischen einer theoretisch postulierten elliptischen Aktivitätskurve (Halb-Ellipse) und der tatsächlich gemessenen Konvolut-"Mantelkurve". Graphische Darstellung der Instantanmessung über einem mit radioaktivem Material gefüllten Rohr- bzw. Tiergefäßquerschnitt; der Radius (r) ergibt sich aus dem 2. Moment der Mantelkurve multipliziert mit der Konstanten (K). Die Werte (M_1), (σ_1) und (W_1) (Wendepunkt) entsprechen der approximierenden Gaus'schen Verteilung (Gauß I). Die Werte (M_2), (M_2') und (M''_2) sind die Mittelwerte anderer Gaus'scher Verteilungen ("Gauß II), die zur Beschreibung des Verschmierungseffektes (s.S. 32) erforderlich sind.

2.2.6 Entstehung einer Zeitaktivitätskurve aus einem bekannten Volumenabschnitt des kardiovaskulären Systems

Die herkömmlichen Indikatorverdünnungsmethoden erfassen die Konzentrationsänderungen des Farbstoffes in der Zeit photometrisch; d.h. die Absorption von monochromatischem Licht durch den Farbstoff wird ausgewertet. Dies geschieht beispielsweise mit dem in dieser Arbeit verwendeten Densitometer der Firma Schwarzer ca.150 mal pro Sekunde.

während der Farbstoffbolus innerhalb der Körperschlagader die Photozelle passiert. Eine radiokardiographische Apparatur kann zu einer statistisch auswertbaren Impulszahl pro Meßzeitraum kommen, wenn 10 mal pro Sekunde eine Messung während der Boluspassage durchgeführt wird. Will man die in der Akkumulationszeit von 0.1 Sekunde zustande gekommenen Impulszahlen für den Meßzeitraum einer Minute umrechnen, so müssen die so erhaltenen Daten mit 600 multipliziert werden; da die Messung der Indikatormenge (I) über der Menge in einer statischen Aufnahme von 1 Minute vorgenommen wurde, kann die auf denselben Zeitraum normierte Zeitaktivitätskurve IPM_n (t) durch folgende Formel ausgedrückt werden:

$$IPM_n (t) = IPM (t) \cdot 600 \ (= \text{Impulse/Minute}) \qquad (5)$$

Dies entsprach im Prinzip einer diskreten Messung, wie sie ursprünglich HAMILTON (80-85) anwandte. Die Überprüfung des radiokardiographischen Verfahrens wurde im Modellkreislauf (siehe Absatz 3.1.2) vorgenommen.

2.3 Zusammenfassung der speziellen Methodik

Es stehen nunmehr als extern gewonnene Parameter aus der ersten Indikatorpassage durch das kardiopulmonale System (Untersuchungsdauer ca. 1-2 Minuten) zur Verfügung:

1- die Menge (I) des Aktivität erzeugenden Indikators, der das Meßsegment der Pulmonalarterie durchfloß,

2- das Innenvolumen (V) des Meßsegmentes (Volumen der Blutsäule), über dem die Zeitaktivitätskurve ausgeschrieben wird;

3- die Zeitaktivitätskurve, die aus der Indikatormenge (I) entsteht;

4- die Durchflußzeit des Indikators (t).

Aus dem Segment-Volumen (V) bei bekannter Länge des Pulmonalarterienabschnittes und der Zeit in Sekunden (t_s) läßt sich nach STEWART-HAMILTON die mittlere Konzentration ($\bar{c}$) des Indikators errechnen; in diesem Fall die mittlere Radioaktivität. Die insgesamt über dem Segment entstandene Zeitkonzentrationskurve entspricht (nach Korrektur für die Segmentlänge) der durchflossenen Indikatormenge (I). Das Minutenvolumen für den kleinen Kreislauf (HMV_{pulm}) kann nach der üblichen Formel errechnet werden:

$$HMV_{pulm} = \frac{I \cdot 60}{\bar{c} \cdot t_s} \qquad (6)$$

Bei dieser nuklearmedizinischen Modifikation des Indikatorverdünnungsverfahrens ist jedoch noch ein Korrekturfaktor nötig, da die Pulmonalarterie im Thorax einen mehr oder weniger spiraligen Verlauf nimmt. An entsprechender Stelle wird die Berücksichtigung dieser geometrischen Gegebenheit näher dargelegt (s. Abs. 3.2.1).

Für alle rechnerischen Schritte wurde ein Rechnerprogramm entwickelt, das nach Eingabe der Originaldaten vollautomatisch abläuft. Der erste Teil des Programms liefert die isolierte Pulmonalarteriendarstellung und die optimierten Parameter für die Gaus'schen Verteilungen. Der zweite Teil dient der Bestimmung des Radius der Pulmonalarterie sowie der Berechnung der Herzzeitvolumina. In einem dritten Teil, der später näher ausgeführt wird, wird die Shunt-Berechnung bei angeborenen Vitien vorgenommen.

2.4 Allgemeine Methodik

2.4.1 Kamera, Geräte und Farbstoffverdünnungsverfahren

Als Katheter für diese Untersuchung wurde ein zweilumiger Ballonkatheter (SWAN-GANZ) verwendet, der die Registrierung der Drucke und die Injektion von Farbstoffen ermöglichte. Die jeweilige Lage der Katheter wurde über Druckmessung ermittelt (siehe Abb. 14).

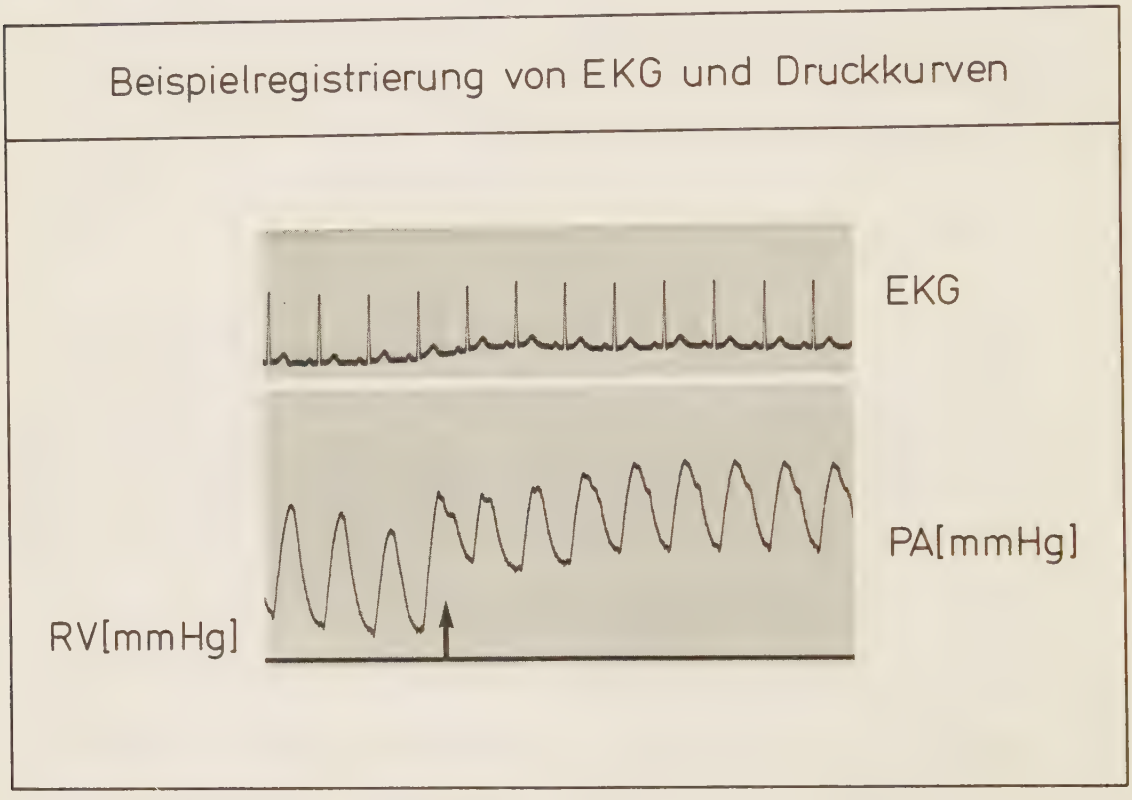


Abb. 14: Typische Druckkurven, die beim Vorschieben des Katheters in die Pulmonalarterie registriert worden sind. Das Erreichen der Pulmonalarterie ist durch einen Pfeil gekennzeichnet.

Die Registrierung der Pulmonalarteriendrucke wurde über einen Druckwandler der Firma HEWLETT und PACKARD 1503/2 durchgeführt, der in geradlinigem Anschluß mit dem Pulmonalarterienkatheter verbunden war. Zur Verstärkung und Aufzeichnung der Drucke verwendete man ein Registriergerät der Firma ELECTRONICS FOR MEDICINE Modell DR 8/12. Dieses Gerät ermöglicht eine dynamische und naturgetreue Aufzeich-

nung, da die Abbildung der Daten nach dem Prinzip der Lichtaufzeichnung auf photosensitivem Papier erfolgt (siehe Abb. 15).

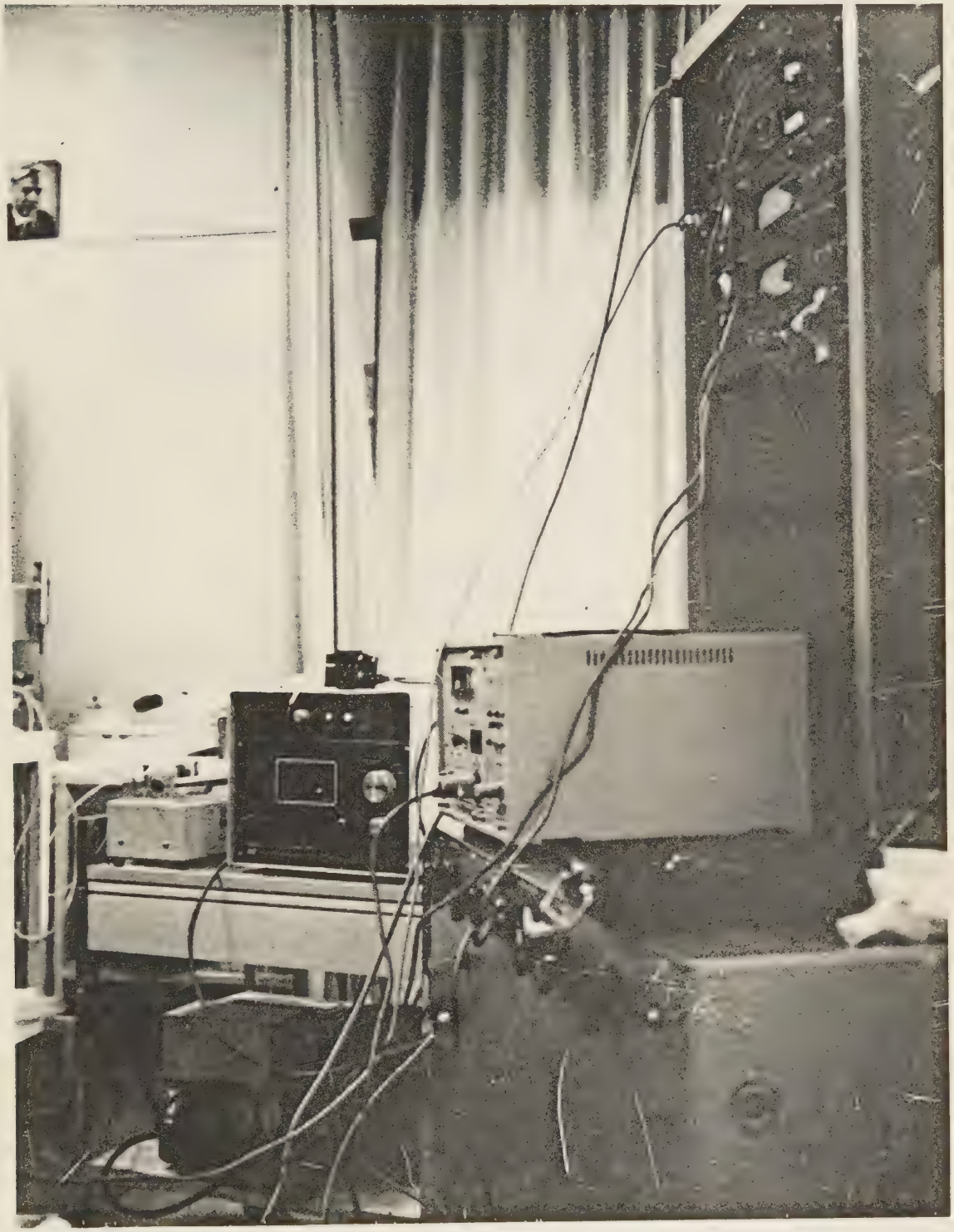


Abb. 15: Meßanordnung, die für Druckmessungen und die konventionelle Bestimmung des Herzzeitvolumens verwendet wurde.

Der Farbstoff wurde über dem Ballonkatheter in die Pulmonalarterie injiziert. Um am Applikationsort eine über längere Zeit anhaltende Turbulenz zu erhalten - eine notwendige prinzipielle Bedingung für reproduzierbare Zeitvolumenbestimmungen - wurde nach Bolusapplikation des Indikators der Injektionsvorgang mit Hilfe von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung fortgesetzt (siehe Abb. 16).

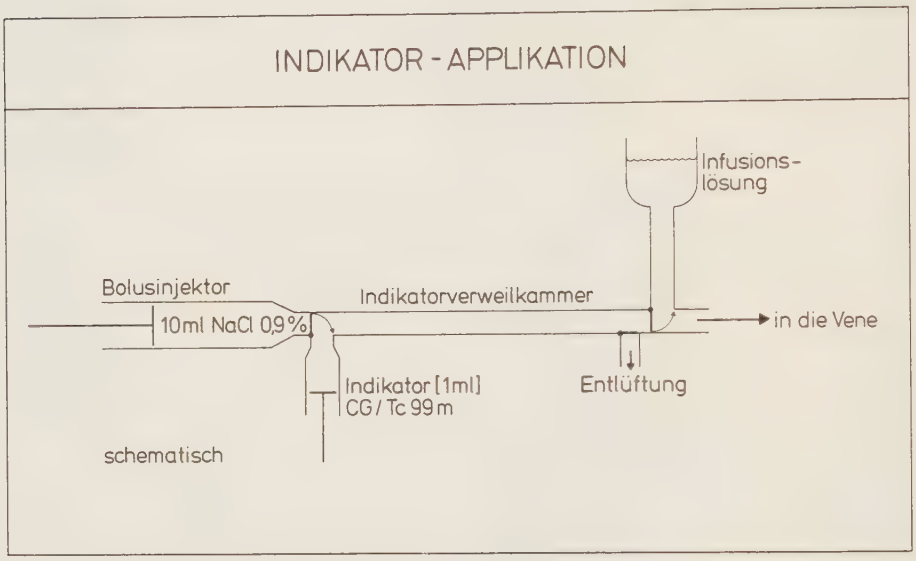


Abb. 16: Schematische Darstellung der experimentellen Anordnung zur Applikation des Indikators

Die Registrierung der Farbstoffverdünnungskurve erfolgte ohne Blutabnahme über einen Fiberoptikkatheter (14, 115) (IVH-3-Reflektionsspektralphotometer Schwarzer) mit optischem Koppler und Analysator (siehe Abb. 17a;17b). Für die Auswertung wurde ein AMV-Rechner-IVC und Direktschreiber IVR-I verwendet (siehe Abb. 18/19).

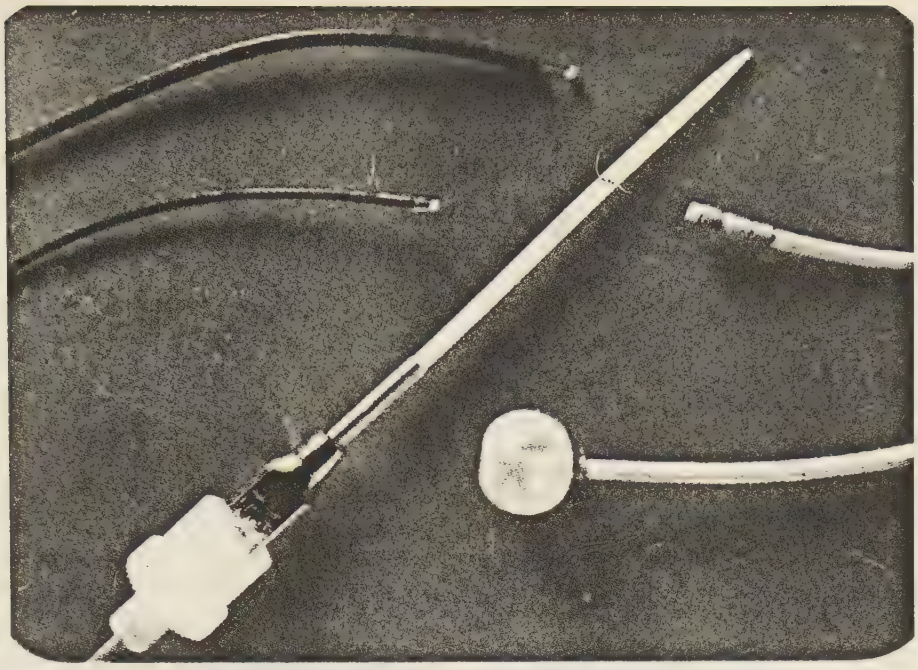


Abb. 17a: Fiberoptikkatheter der Firma Schwarzer, die bei der Untersuchung eingesetzt worden sind

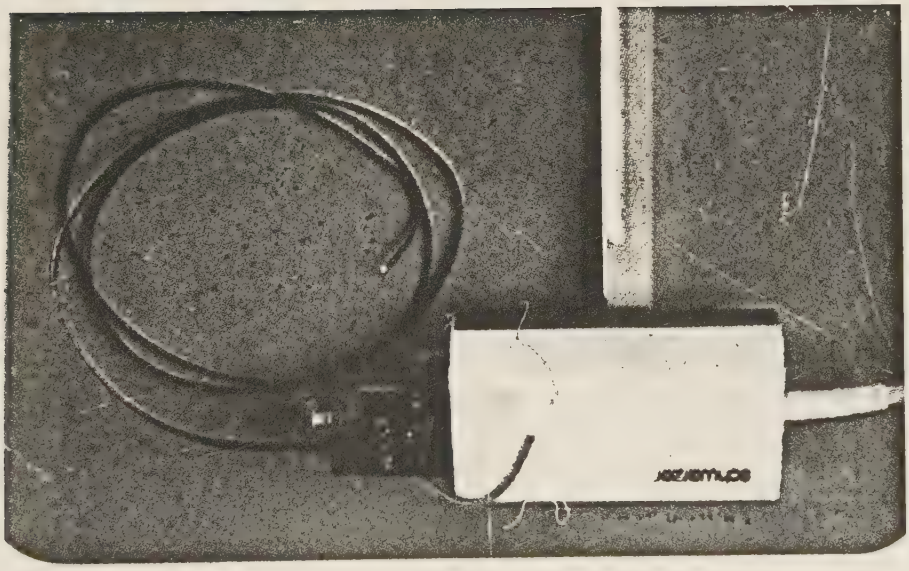


Abb. 17b: Optischer Koppler

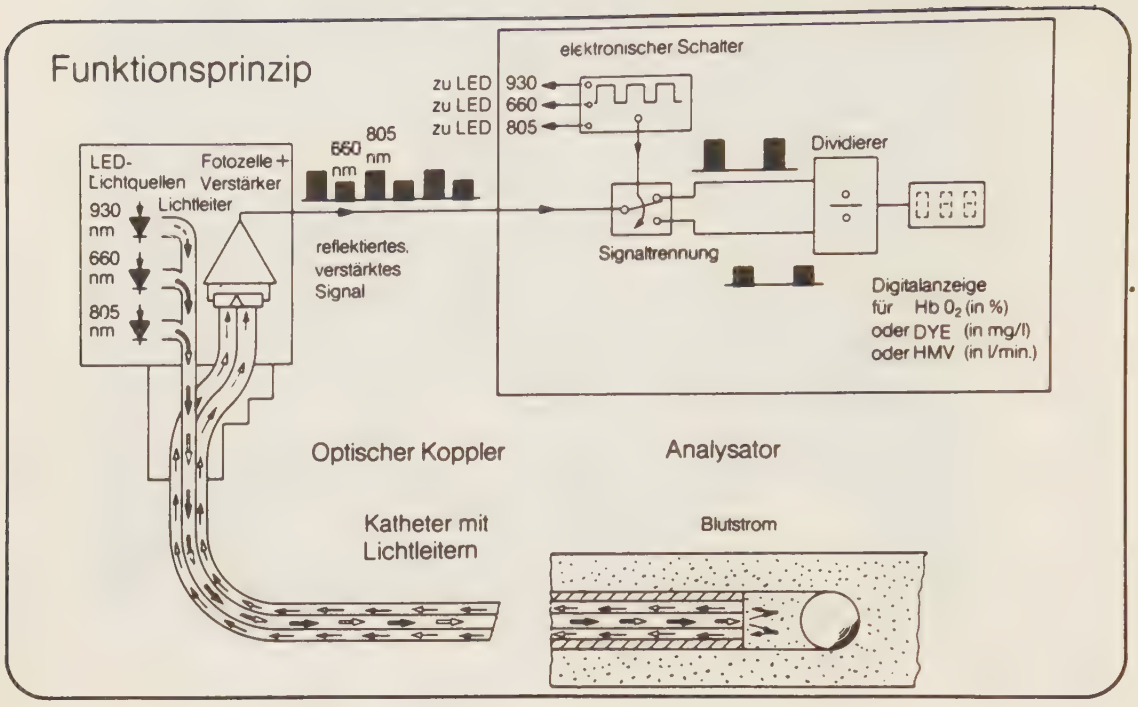


Abb. 18: Schematische Darstellung der Funktion des Densitometers

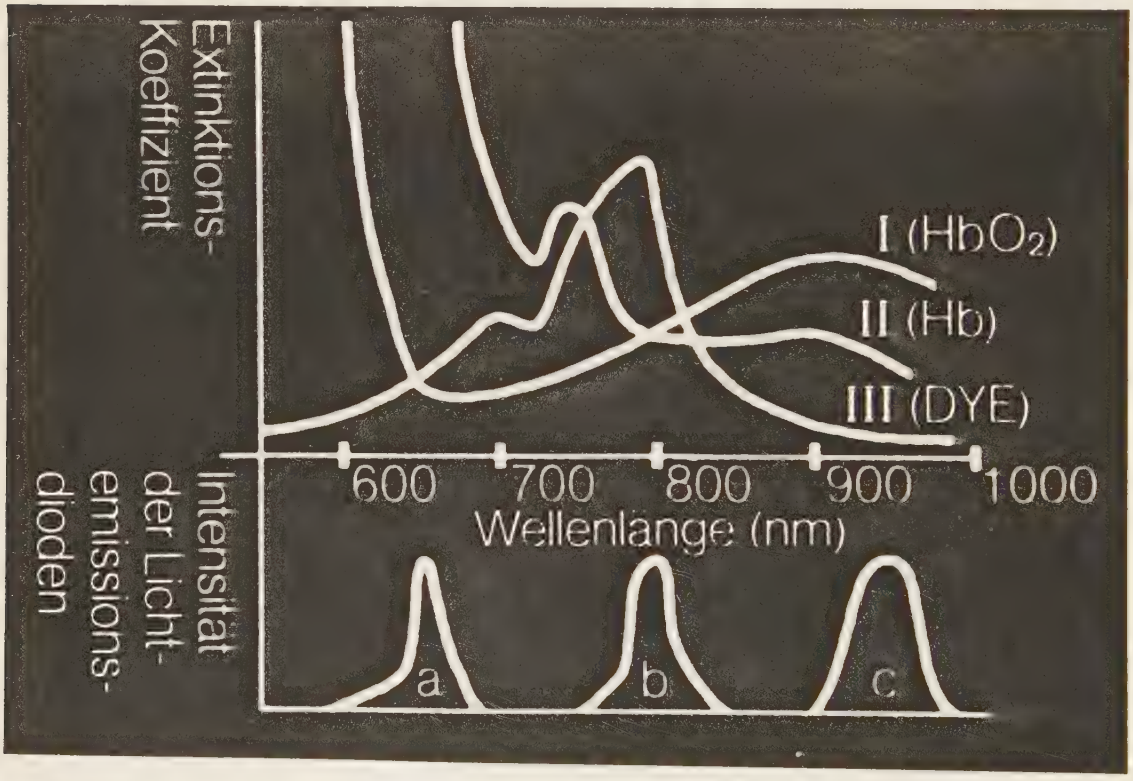


Abb. 19: Typisches Extinktionsdiagramm, aus dem die Ermittlung des Herzzeitvolumens erfolgt

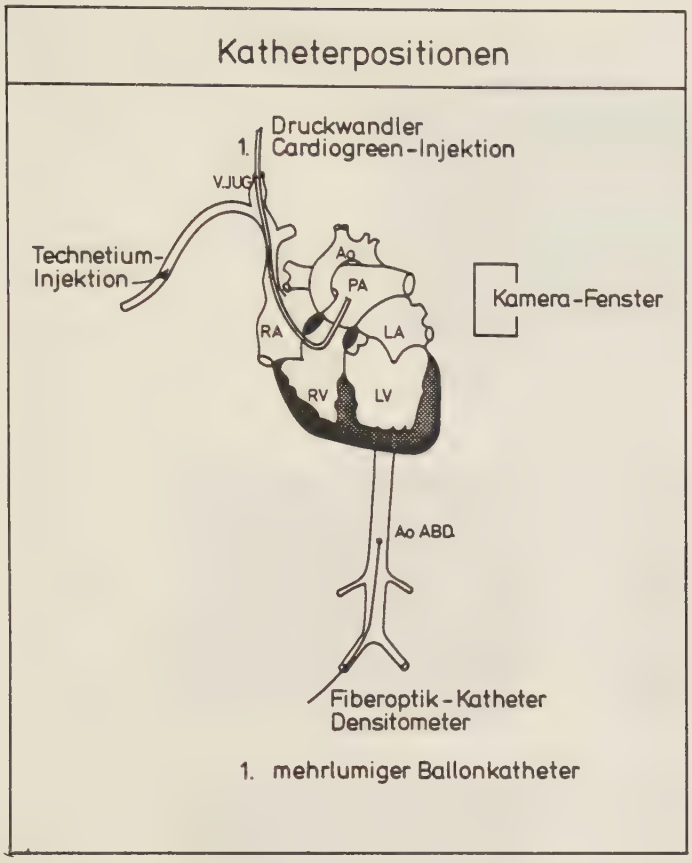


Abb. 20: Schematische Darstellung der Katheterpositionen in Beziehung zum routinemäßig gewählten Kamerafenster

Eine zweite Öffnung des Katheters, die sich in der Jugularvene befand, wurde für die kontinuierliche Zufuhr von Nährlösungen und entsprechend dem Bedarf von Narkosemitteln benutzt. Die Registrieroptik lag im Bereich oberhalb der Nierenarterien in der Bauchaorta (siehe Abb. 20).

Die gesamte Meßanordnung wurde in getrennten Modellstudien durch Vergleich mit der kontrollierten Förderleistung einer im Modell eingebauten Pumpe geeicht (siehe Abb. 21). Simultan zur Farbstoffverdünnungskurve wurde das Extremitäten-EKG über Nadelelektroden registriert (siehe Abb. 22).

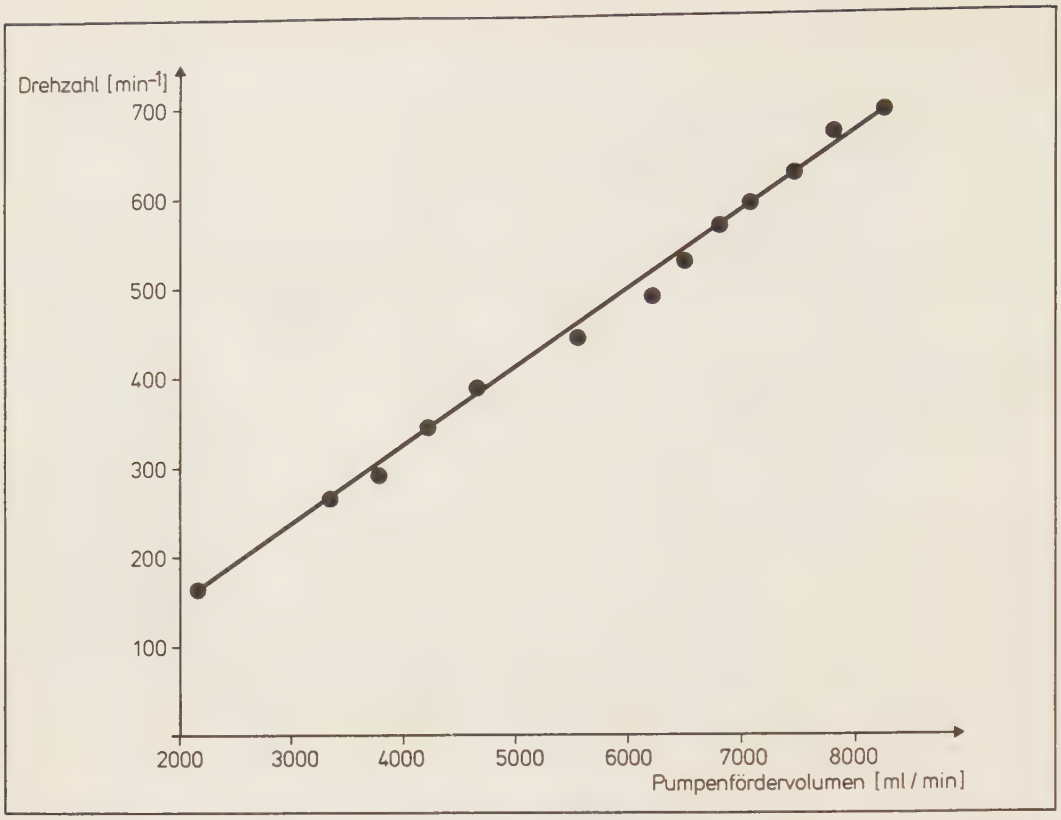


Abb. 21: Pumpenfördervolumen in Abhängigkeit von der stufenlos regulierbaren Drehzahl der Modellpumpe

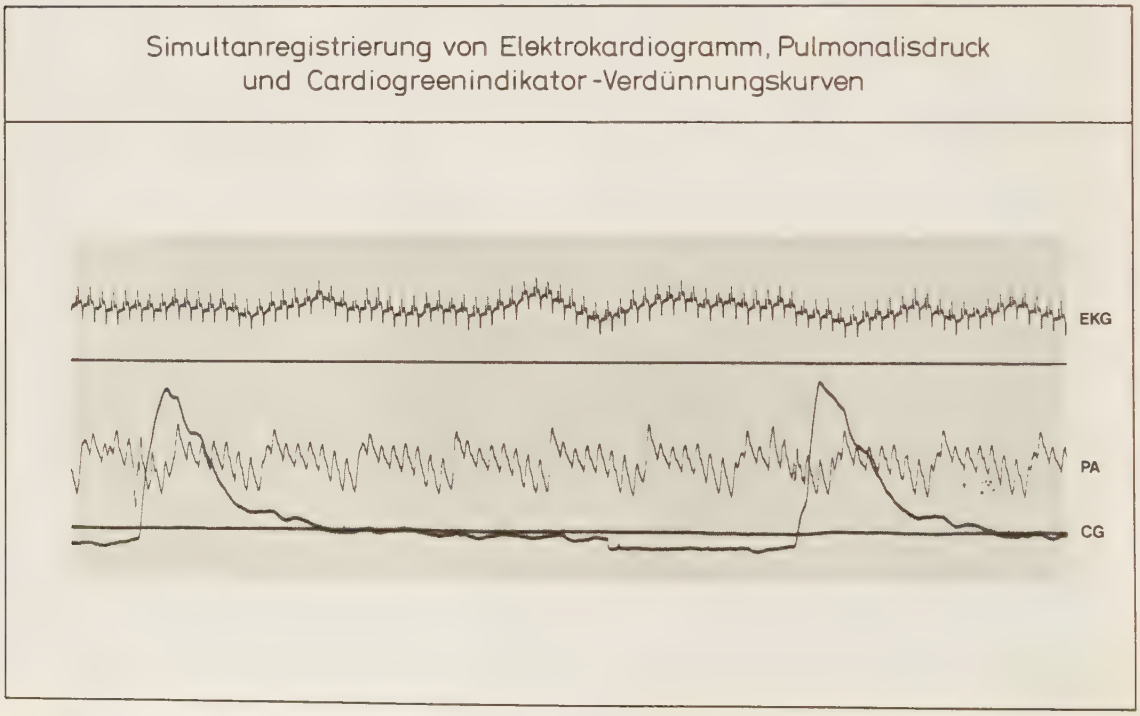


Abb. 22: Typische Aufzeichnungen, die bei einer Simultanregistrierung von Elektrokardiogramm (EKG), Pulmonalarteriendruck (PA) und Cardiogreenindikatorverdünnungskurven (CG) erhalten worden sind (Die Rezirkulation wurde eliminiert).

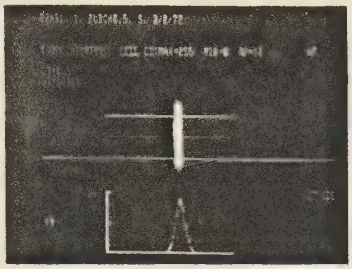
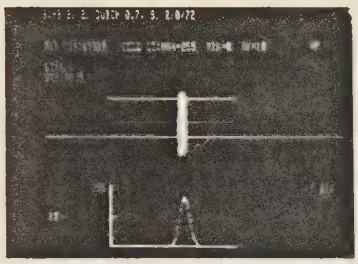
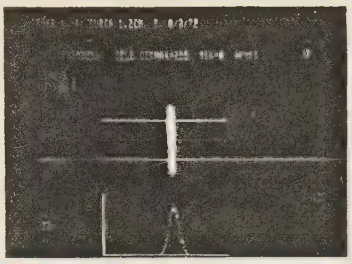


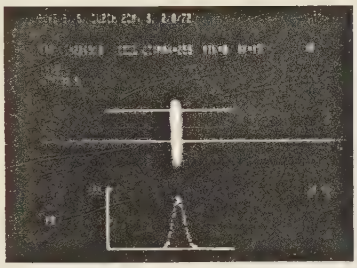
Abbildung der Aktivitäts-
verteilungskurven
der einzelnen Abschnitte
Ø = 0,5cm



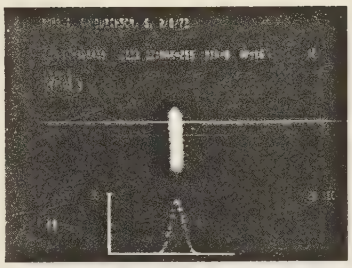
Ø = 0,7cm



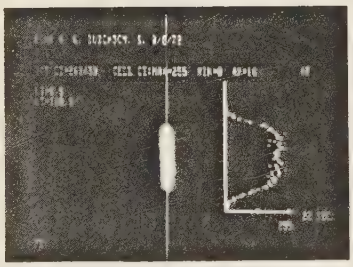
Ø = 1,2 cm



Ø = 2,0cm



Ø = 3,0cm



Beispiel der Aktivitätsverteilung in Längsrichtung

Abb. 23: Aufzeichnung der Aktivitätsverteilungen über je drei Rohrquerschnitten von Rohren, die mit dem Indikator Tc-99m-HSA-Mikrosphären gleichmäßig gefüllt waren. Der jeweils obere Bildabschnitt zeigt die gesamte Rohraktivität pro Zeiteinheit, während der untere Bildabschnitt die Aktivitätsverteilungskurve über senkrechten Querschnitt bzw. Quersegment des Rohres darstellt.

2.4.2 Tierexperimentbedingungen

Zur Durchführung der Tierexperimente dienten sechs Hunde gemischter Rasse und unterschiedlichen Alters mit einem Körpergewicht von 11 bis 35 kg. Zu Beginn des Experiments wurden die Hunde mit Initialdosen von 0,5 mg Combelen(R)/kg Körpergewicht i.m. und 0.4 mg Nembutal(R)/kg Körpergewicht i.v. betäubt. Zusätzliche Gaben von Nembutal(R) erfolgten später, um die Narkose aufrechtzuerhalten.

Alle Hunde atmeten spontan.

Das Blut der Tiere wurde nach operativer Freilegung der entsprechenden Gefäße und Einbringen der Katheter mit einem nicht bleichenden Heparin (Heparin Novo(R)) ungerinnbar gemacht. Alle Katheter wurden in 5-minütigem Abstand kurzzeitig durchgespült. Als Nähr- und Elektrolyt-Lösung infundierte man eine Mischung von 0,9%iger NaCl-Lösung und 5%iger Glucose im Verhältnis 1+3.

3. ERGEBNISSE

3.1 Modellexperimente

3.1.1 Messung von Rohrradien mit dem radiokardiographischen Registriersystem durch unterschiedliche Medien

Für dieses Experiment wurden sechs Plastikrohre mit einem Durchmesser von 0,5 bis 3 cm angefertigt. Die Rohre wurden gleichmäßig mit Tc-99m-HSA-Mikrosphären gefüllt und einzeln mit einer Gamma-Kamera registriert (Abb. 23), zunächst direkt, danach durch 5 cm bzw. 10 cm Wasserschicht und schließlich durch einen menschlichen Körper.

Die erhaltenen Aktivitätsverteilungen wurden unter Verwendung eines, wie unter Abs. 2.2.3 des methodischen Teils beschriebenen, Optimierungsverfahrens mit einer Gaus'schen Verteilung angepaßt. Der Approximationsvorgang dieser Daten wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Testes überprüft (59). Hierbei konnte eine statistisch hohe Signifikanz ($p = 0.005$) festgestellt werden. Als Repräsentativ für die Rohrradien wurde die Standardabweichung (SD = σ) der jeweiligen Gaus'schen Verteilung gewählt (s. Abs. 2.2.4). Um die weitgehende Identität der Standardabweichung mit dem Rohrradius zu belegen, wurden die jeweiligen σ-Werte der Gaus'schen Verteilung den Radien der entsprechenden gemessenen Rohre graphisch gegenübergestellt (siehe Abb. 24).

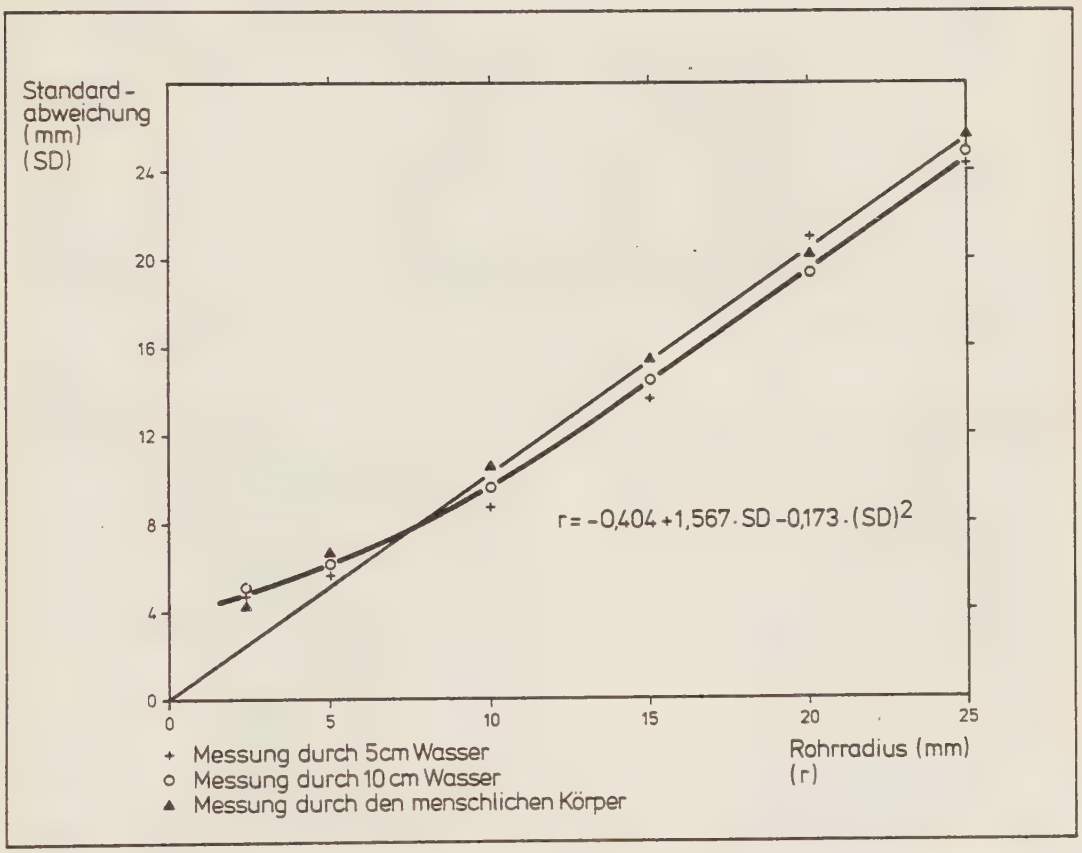


Abb. 24: Gegenüberstellung von Standardabweichungen approximierender Gaus'scher Verteilungen der einzelnen Rohraktivitätsverteilungen und den entsprechenden Rohrradien. Die Messungen erfolgten über den mit Indikator gleichmäßig gefüllten Rohren.
(SD = σ).

Etwa ab einem Rohrradius von 5 mm gibt die Standardabweichung der Gaus'schen Verteilung den Radius genau an. Für zunehmend größere Rohre besteht von da an eine lineare Abhängigkeit, und der Korrelationskoeffizient der Regressionslinie in diesem Bereich beträgt 0.97. Bei Radien, die kleiner sind als 5 mm, entsprechen die Standardabweichungen deutlich höheren Werten als die entsprechenden Radii. In diesen Bereichen ist die Abhängigkeit durch eine Parabel oder zweite Regressionsgerade gegeben.

Für die automatische Auswertung wurden alle erhaltenen Daten mit einem Polynom zweiten Grades approximiert. Die empirisch ermittelte Abhängigkeit ist durch folgende Formel beschrieben:

$$r = - 0.404 + 1.567 \cdot SD - 0.173 \cdot (SD)^2 \qquad (7)$$

r = Radius

SD = Standardabweichung σ der Gaus'schen Verteilung

Diese Abhängigkeit wurde auch für die Bestimmung des Radius der Pulmonalarterienmeßsegmente in den Szintigrammen verwendet.

3.1.2 Überprüfung der Methode in einem mechanischen Kreislaufmodell mit definierter Pumpförderleistung

Hierzu wurde ein mechanisches Kreislaufmodell konstruiert (Abb. 25 und 26), in dem die Herzleistung durch eine Pumpe, die Pulmonalarterie durch einen PVC-Treib- und Meßschlauch bekannten Durchmessers simuliert wurden.

Um eine Rezirkulation des Indikators zu eliminieren, wurde ein offenes System gewählt. Der Systemausgang war mit einem kalibrierten Reservoir verbunden, in dem die geförderte Flüssigkeitsmenge kontinuierlich registriert werden konnte.

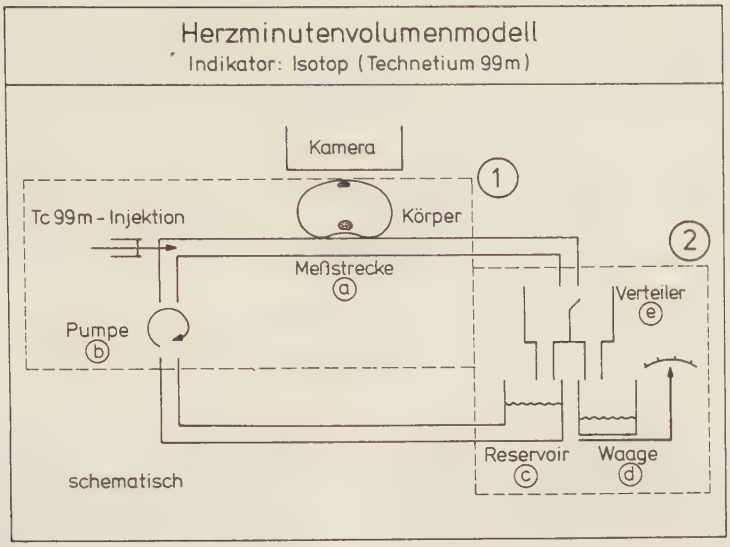
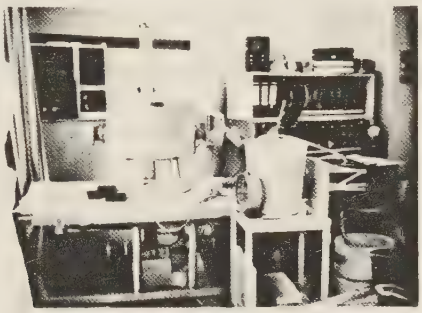
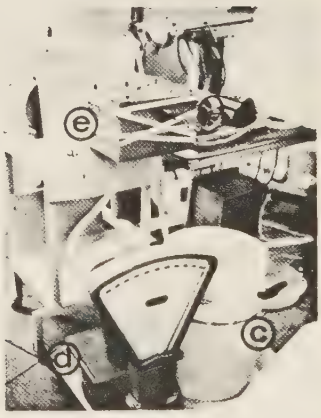


Abb. 25: Schematische Darstellung des Modells für die Herzzeitvolumenbestimmung beim Hund.



Gesamtansicht

1 Meßschlauch Anordnung + Pumpe



2 Kontrollmessung mit einem Reservoir und einer Waage

Abb. 26: Gesamtansicht sowie Detailansicht des in Abb. 25 schematisch dargestellten Experiments

Auf der Eingangsseite konnte das Minutenvolumen durch die Drehzahl der Pumpe exakt reguliert werden (Abb. 21, S. 44. Dieses System wurde unter dem Kamera-Meßkopf positioniert. Um die Bedingungen bei Messungen in vivo zu simulieren, erfolgte eine Registrierung mit Hilfe der Gamma-Kamera nicht direkt, sondern durch einen menschlichen Körper in Höhe des Herzens. Es wurde abgestuft eine Förderleistung von 2,8 bis 6,0 l pro Minute gewählt. Bei diesen Förderleistungen lagen bei dem angewandten Rohrdurchmesser die Reynold'schen Zahlen über 2400, so daß angenommen werden dürfte, daß in allen Fällen eine turbulente Strömung vorlag.

Die Indikatorapplikation (2 mCi) erfolgte 30 cm stromaufwärts von dem Registrierabschnitt. Dieser Abstand sollte helfen, die Verhältnisse bei intravenöser Applikation in der Armvene und Registrierung in der Pulmonalarterie besser zu reproduzieren.

Mit der Injektion des radioaktiven Indikators begann die Kameraregistrierung. Um die applizierte Indikatormenge in toto unter gleichen geometrischen Bedingungen zu messen wie später ihren Durchlauf, wurde vor Experimentbeginn der Indikator in der Injektionsspritze unter die Versuchsperson gelegt und in einer statischen Aufnahme vermessen[4]. Wie zu erwarten, fand sich eine nennenswerte Restmenge des Indikators in der Spritze nach der Injektion (siehe Abb. 27 b), als die leere Spritze in gleicher Position nach Beendigung des Experiments vermessen wurde.

Die Auswertung der Resultate geschah zunächst in Form einer integralen Darstellung aller während der dynamischen Aufzeichnung aufgenom-

[4] Die Spritze lag dabei möglichst in der Position, in der später die Zeitaktivitätskurve über dem PVC-Schlauch registriert wurde.

menen Matrizen als stehendes Bild, worauf die Position des Rohres ermittelt und eine entsprechende "Region von Interesse" gewählt wurde. Aus diesem Gebiet oder Abschnitt von Interesse wurde die Zeitaktivitätskurve ausgeschrieben (Abb. 28/S. 52).

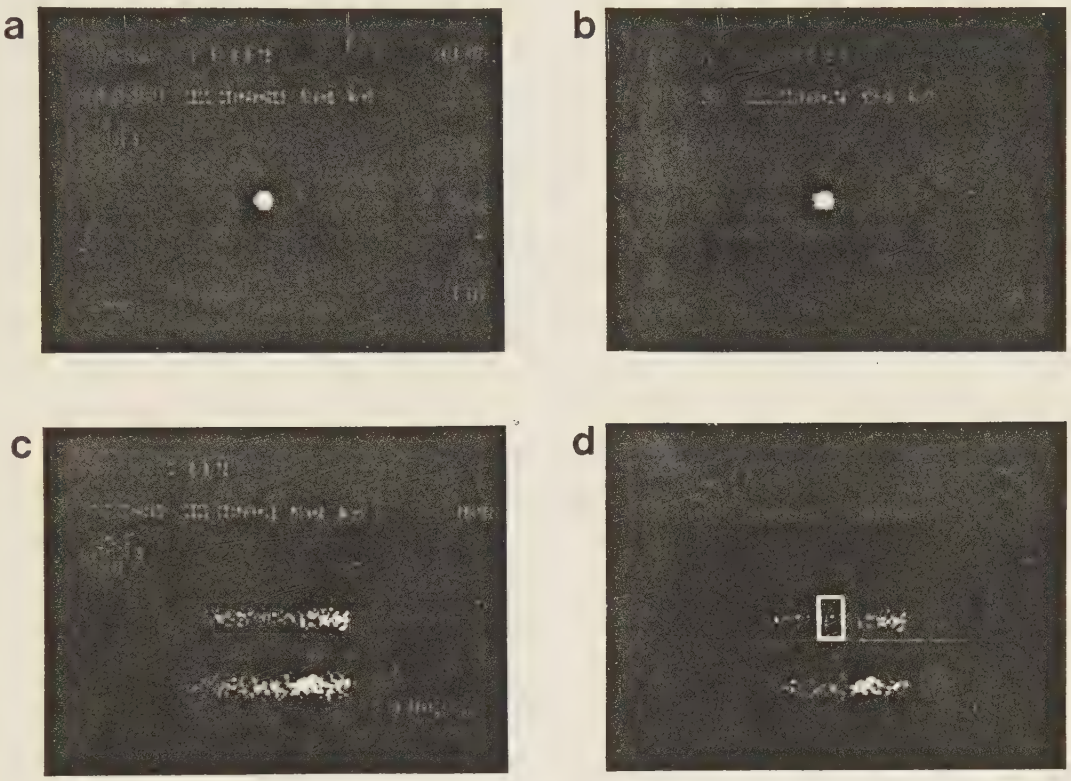


Abb. 27: Aufzeichnung einer radiokardiographischen HZV-Messung im Modellkreislauf. a.) Messung der Indikatormenge durch den Thorax vor der Injektion. Markierung der Position. B.) Restwertmessung in gleicher Anordnung nach der Injektion. c.) Indikatorpassage durch das Schlauchsystem. d.) Registrierung der Indikatorverdünnungskurve. Gleiche Region wie bei der Messung der Indikatormenge.

Die applizierte Indikatormenge ergab sich dann aus der Subtraktion der Restaktivität über der leeren Spritze nach Injektion (b, Abb. 27), von der Totalaktivität über der vollen Spritze vor Injektion (a,Abb.27).

aus dem gewählten Bereich von Interesse (ROI) ausgeschriebene Zeitaktivitätskurve (Abb. 28) ergab die Impulszahlen, die in der Akkumulationszeit von 0,1 Sekunde zustande gekommen waren.

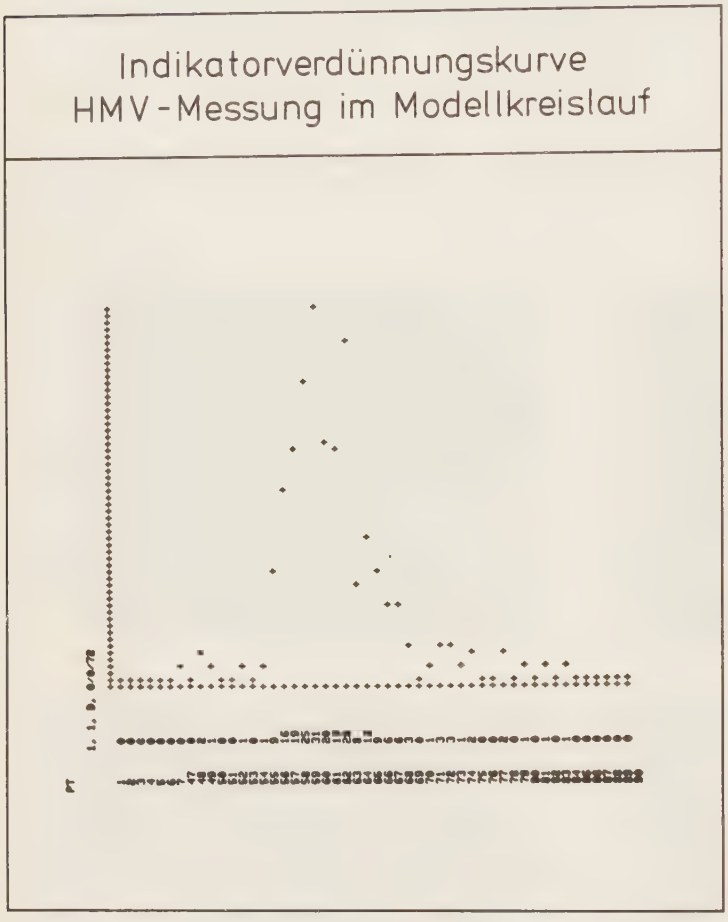


Abb. 28: Indikatorverdünnungskurve (Zeitaktivitätskurve) im Modellkreislauf

Will man diese Angaben in Impulse pro Minute umrechnen, müssen die so erhaltenen Daten mit 600 multipliziert werden; die normierte Zeitaktivitätskurve IPM_n (t) kann durch folgende Formel ausgedrückt werden: (siehe auch 2.2.6, S. 35)

$$IPM_n(t) = IP(t) \cdot 600 \quad [\text{Impulse/Minute}] \qquad (5)$$

Die Zeitaktivitätskurve (IPM·(t)[Impulse/Minute]) wurde durch Division mit dem miterfaßten Schlauchvolumen (V), das von der Region von Interesse (ROI) registriert wurde, in eine Zeitkonzentrationskurve (c·(t)[Impulse/Minute]) umgerechnet:

$$c(t) = \frac{IPM}{V} \quad [\text{Impulse/Minute und ml}] \qquad (8)$$

Das Volumen des Registrierabschnittes (V) ergab sich aus dem Produkt aus bekanntem Rohrabschnitt (r) und der Länge (1) der Region von Interesse (ROI):

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot l \quad ^{x)} \qquad (9)$$

In getrennten Experimenten konnte nachgewiesen werden, daß der Abstand zwischen den einzelnen Matrizenpunkten in der Datenspeichereinheit im Objekt 0,396 cm entspricht und daß die Länge des Kamerablickfeldes durch die Anzahl der Matrizenpunkte in der ROI erhöht um 1 gegeben ist [$\ell = 0{,}396 \cdot (n+1)$]. Diese Erhöhung um einen Matrizenpunkt bei der Längenbestimmung des Meßsegmentes ist durch die Einstrahlung von benachbarten Segmenten, die miterfaßt werden, bedingt.

Unter Verwendung des Stewart-Hamilton'schen Verfahrens

$$HZV = \frac{I}{\int_0^\infty c\ (t).dt} \qquad (1)$$

ergibt sich bei Berücksichtigung der Normierung der Zeitaktivitätskurve folgende Formel für die Bestimmung des Herzzeitvolumens im Modellkreislauf:

$$HMV = \frac{IPM_g \cdot \pi \cdot r^2 \cdot [(n+1).0.396]}{4 \cdot \Sigma I_i\ (t) \cdot 600 \cdot \Delta t} \qquad (10)$$

in dieser Formel bedeuten:

HMV = Herzzeitvolumen (ml/Minute)

IPM_g = Impulse/Min = applizierte Gesamtaktivität/Min.

r = Innen-Radius des Schlauches in cm

$I_i(t)$= Impulszahl, zur Zeit t_i über dem Schlauchsegment registriert; Akkumulationszeit 0,1 sec.

$\Delta t = \frac{1}{600} \cdot$ Minute.

x) (für Erklärung der Symbole siehe Text)

Die mit Hilfe der Formel erhaltenen Daten wurden in Abb. 29 den jeweiligen Förderleistungen der Pumpe gegenübergestellt. Bei der Regressionsanalyse dieser Werte konnte trotz der relativ kleinen N-Zahl von Messungen eine hochsignifikante, lineare Abhängigkeit festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0.96.

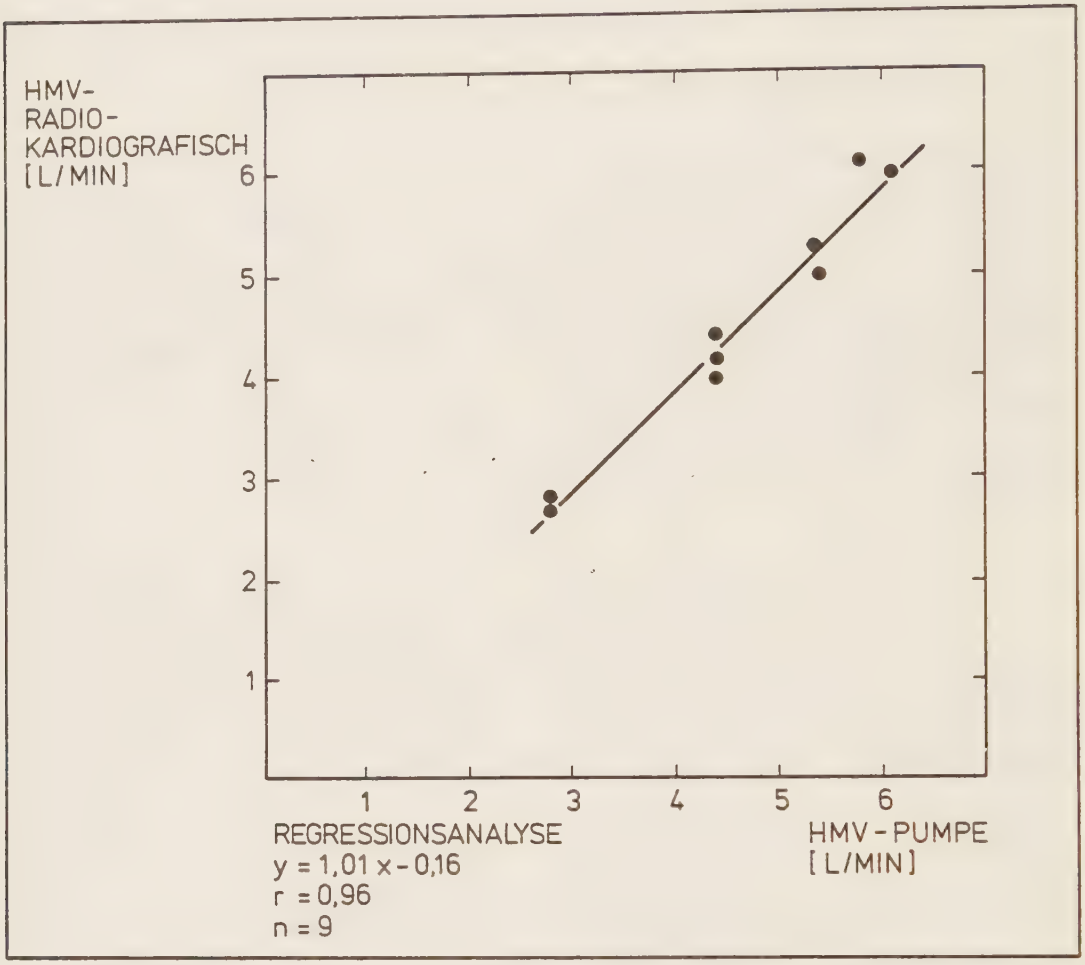


Abb. 29: Meßwertvergleich von direkt gemessener Pumpenförderleistung und radiokardiographisch ermittelter Zeitvolumina im Modell.

3.1.3 Überprüfung der Referenz - Farbstoffverdünnungsmethode im Modell

Für die Überprüfung der Referenzmethode wurde das angewandte Modell derart modifiziert, daß das System nur während der Meßperiode ein offenes System darstellte; zwischen den einzelnen Experimenten sowie

innerhalb der Stabilisationsphase wurde das Modell über ein Ventil in ein geschlossenes System umgeschaltet (siehe Abb. 30 und 31). Dies war notwendig, da als Medium frisches Hundeblut verwendet wurde und nur eine begrenzte Blutmenge zur Verfügung stand. Die Gerinnung des Blutes wurde durch ein den Farbstoff nicht bleichendes Heparin (Heparinnovo$^{(R)}$) verhindert. Zur effektiven Durchmischung enthielt das Schlauchsystem eine Mischkammer.

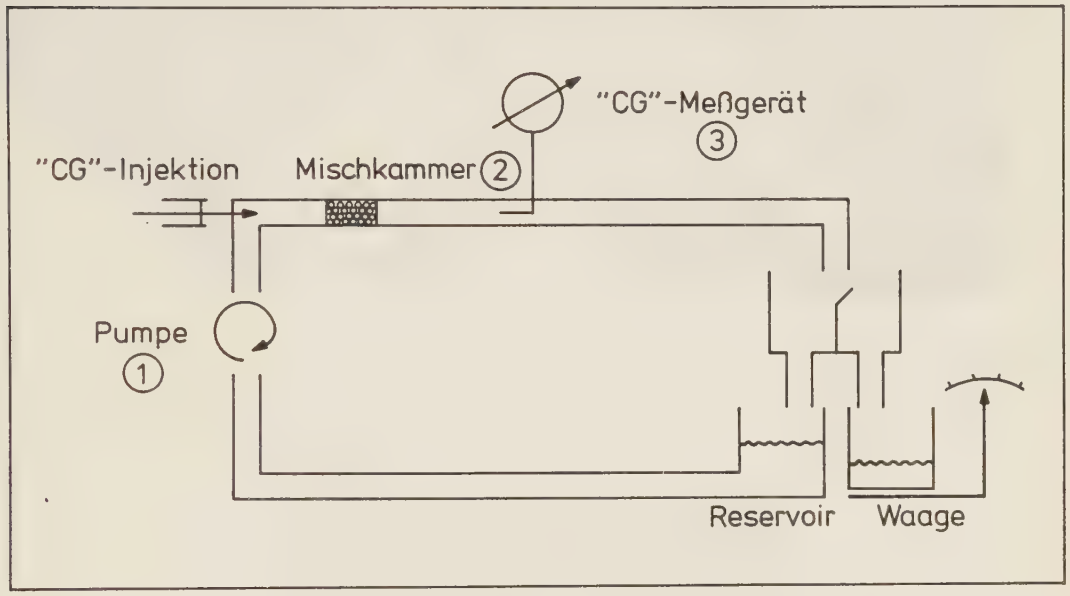


Abb. 30: Schematische Darstellung der experimentellen Anordnung zur Überprüfung der Referenzmethode - der Farbstoffverdünnungsmethode im Modell (CG = Cardiogreen). Das Modell war mit frisch entnommenen, heparinisiertem Hundeblut gefüllt.

Der Injektionsort und der Registrierbereich wurden 30 cm voneinander gewählt.

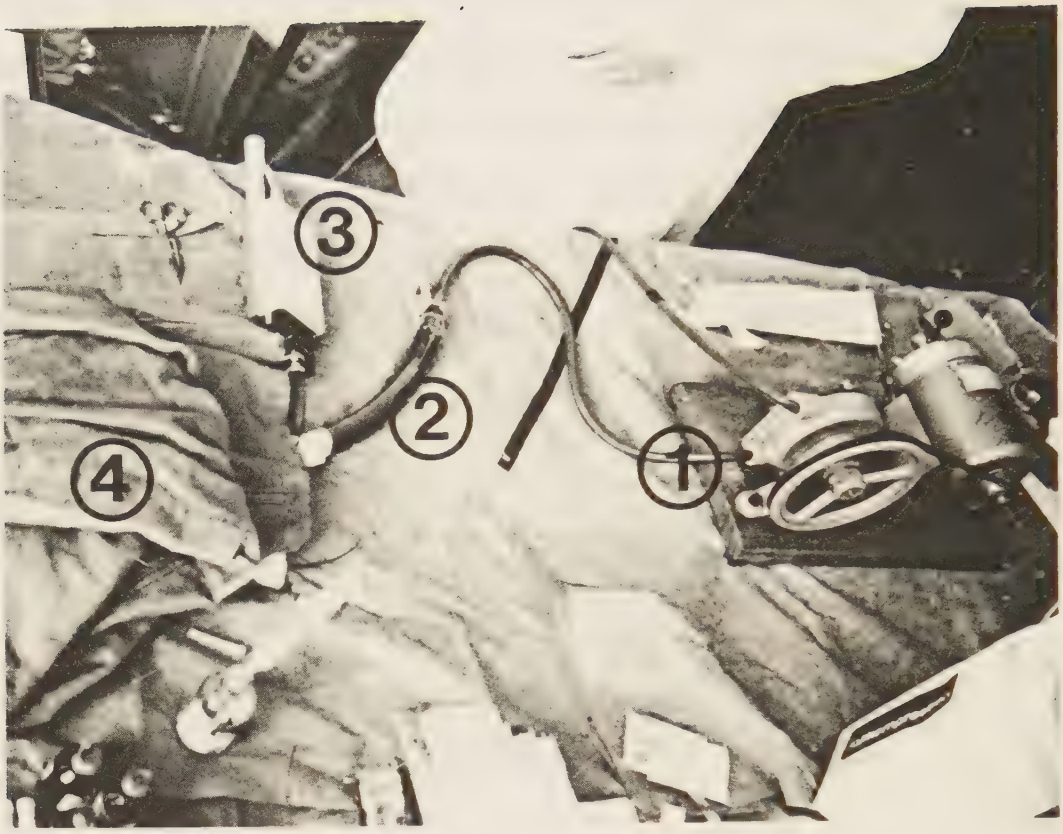
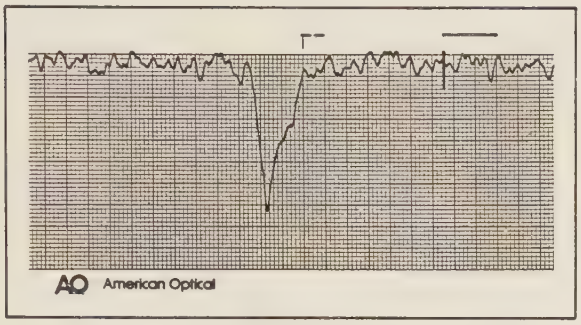


Abb. 31: Detailaufnahme der experimentellen Anordnung, in der die Pumpe (1), der Meß-Schlauchanfang (2), der optische Koppler (3) sowie die Verdunklung der Meß-Strecke (4) demonstriert wird.

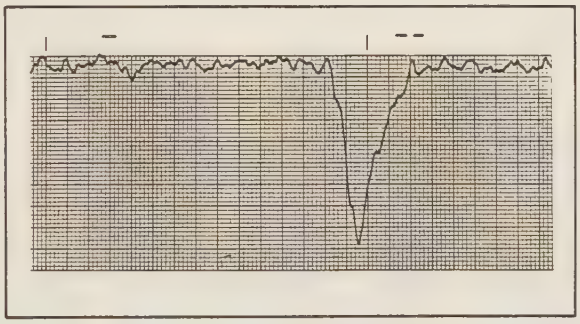
Als Indikator diente 5 mg handelsübliches Cardiogreen pro Injektion. Die Registrierung erfolgte mit dem Standardfiberoptikkatheter. Abb. 32 zeigt zwei typische Farbstoffverdünnungskurven, wie sie vom Densitometer aufgezeichnet wurden.

Indikatorverdünnungskurven im Kreislaufmodell
(Indikator: 5mg Cardiogreen)



HMV = 2,2 L/Min

Beispielaufzeichnung mit IVH 3 - Densitometer
und Fiberoptikkatheter



HMV = 3,2 L/Min

Abb. 32: Typische im Kreislaufmodell gewonnene Indikatordilutions-Kurven. Aufzeichnungen mit IVH3-Densitometer und Fiberoptikkatheter.

Die mit dieser Methode erhaltenen Daten wurden den jeweiligen Pumpförderleistungen gegenübergestellt, und die Resultate sind in Abb. 33 zusammengefaßt. Bei einer Regressionsanalyse konnte ein Korrelationskoeffizient von 0,92 ermittelt werden.

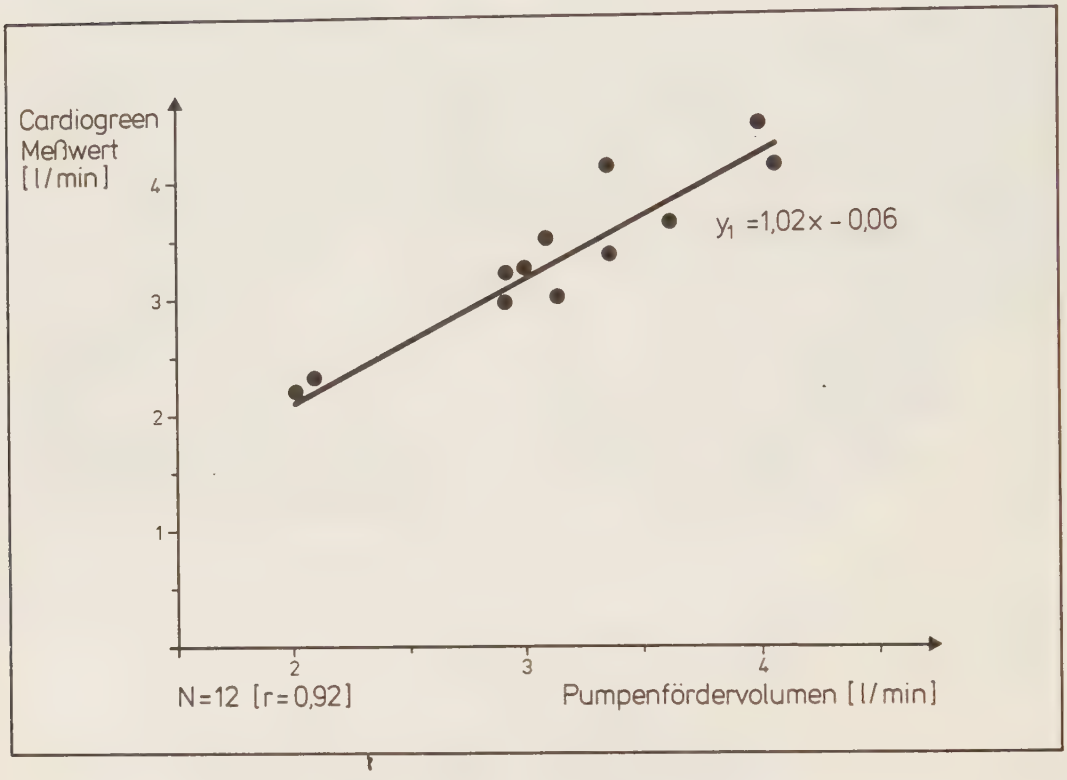


Abb. 33: Meßwertvergleich von direkt gemessener Pumpförderleistung und mittels Cardiogreen-Dilutionsmethode ermittelter Zeitvolumina im Modell

3.2 Überprüfung der Radiokardiographischen Methode im Tierexperiment

Zur Überprüfung der neuen Methode im Tierversuch wurde das Herzzeitvolumen bei 6 Hunden simultan radiokardiographisch mit der Farbstoffverdünnungsmethode bestimmt (Abb. 35). Die Messungen erfolgten stets in der endexpiratorischen Phase. Um zu gewährleisten, daß während der radiokardiographischen Messung der Kreislauf sich in einem stationären Zustand befand, wurden neben der simultanen Registrierung auch vor und nach der radiokardiographischen Messung Farbstoffverdünnungsmessungen durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der Anatomie des Hundethorax wurde bei der radiokardiographischen Messung für die Kamera-Registrierung der seitliche Strahlengang gewählt (s. Abb. 34).

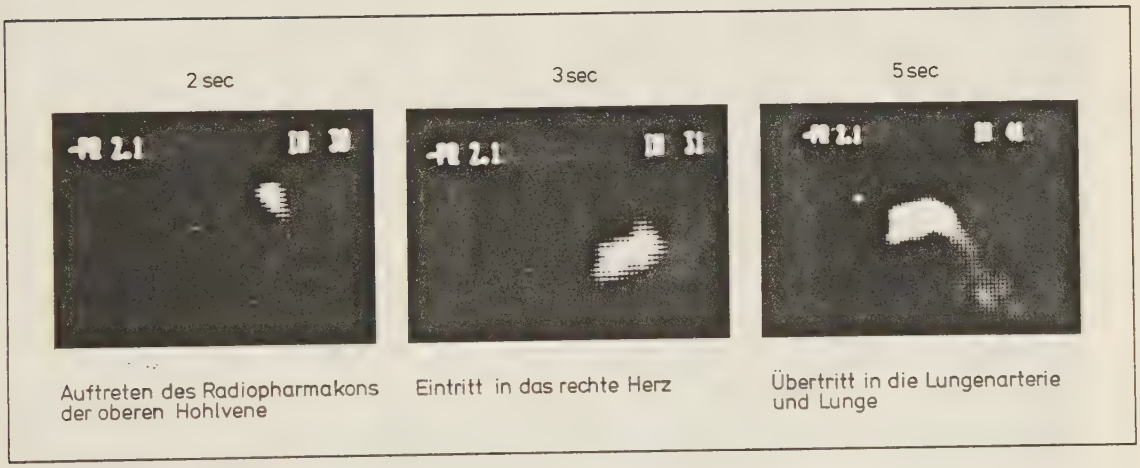


Abb. 34: Serien-Szintigraphie einer Indikatorpassage durch das rechte Herz eines Hundes (seitliche Projektion)

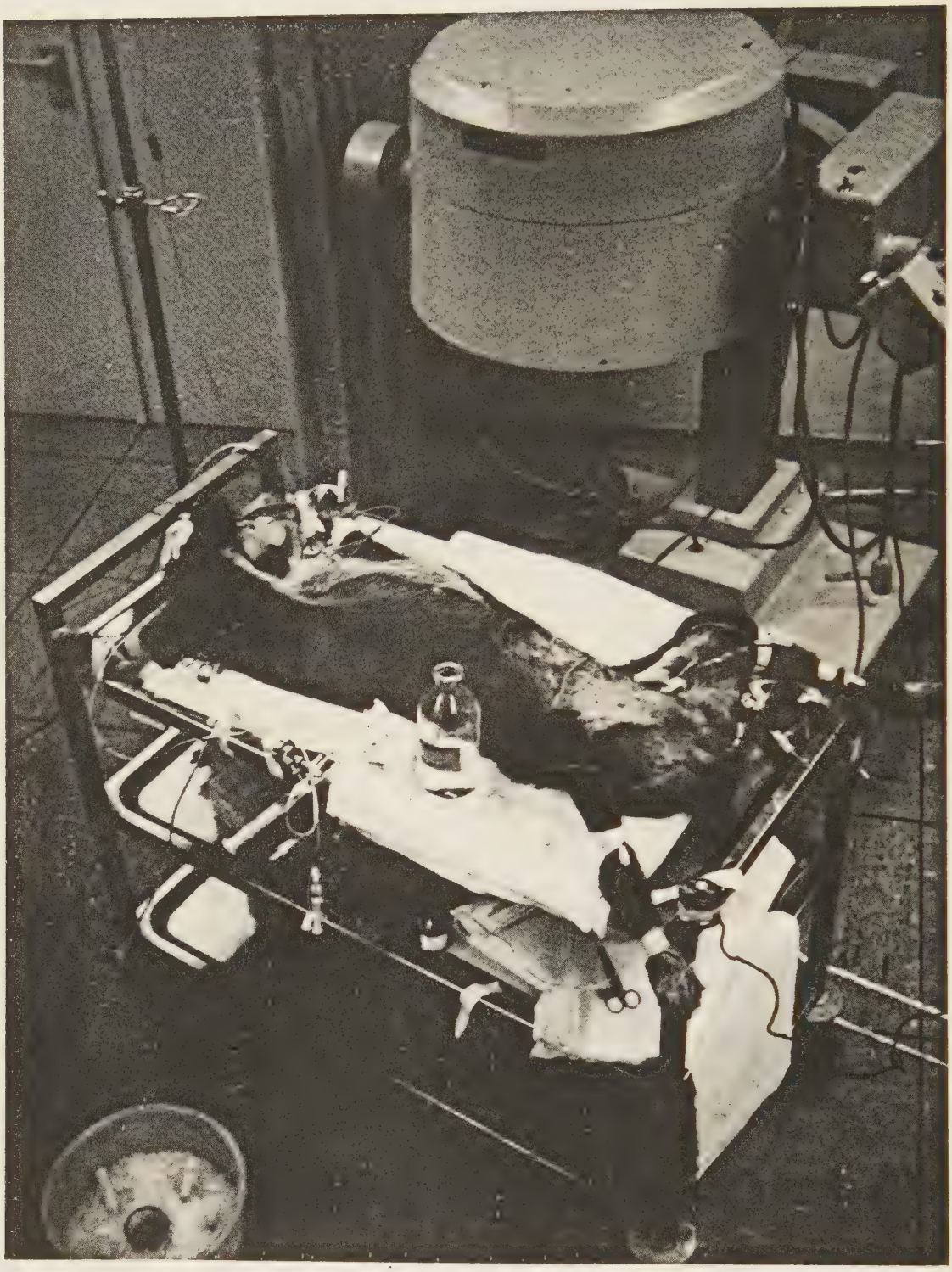


Abb.:35 Typische Meßanordnung, die bei Durchführung der radiokardiographischen Herzzeitvolumenmessungen an Hunden vorgenommen wurde.

Für die Bestimmung des Durchmessers der Pulmonalarterie (PA) wurde zunächst die erste Indikatorpassage durch das kardiopulmonale System auf einem Oszilloskop dargestellt (Abb. 34, S. 59). In dieser Darstellung konnte auf der Ebene der Pulmonalarterie entsprechend eines cranio-caudalen Schnittes unmittelbar stromaufwärts der PA-Klappe die Aktivitätsverteilung über dem gesamten Thorax ausgeschrieben werden (Abb. 36 und 37).

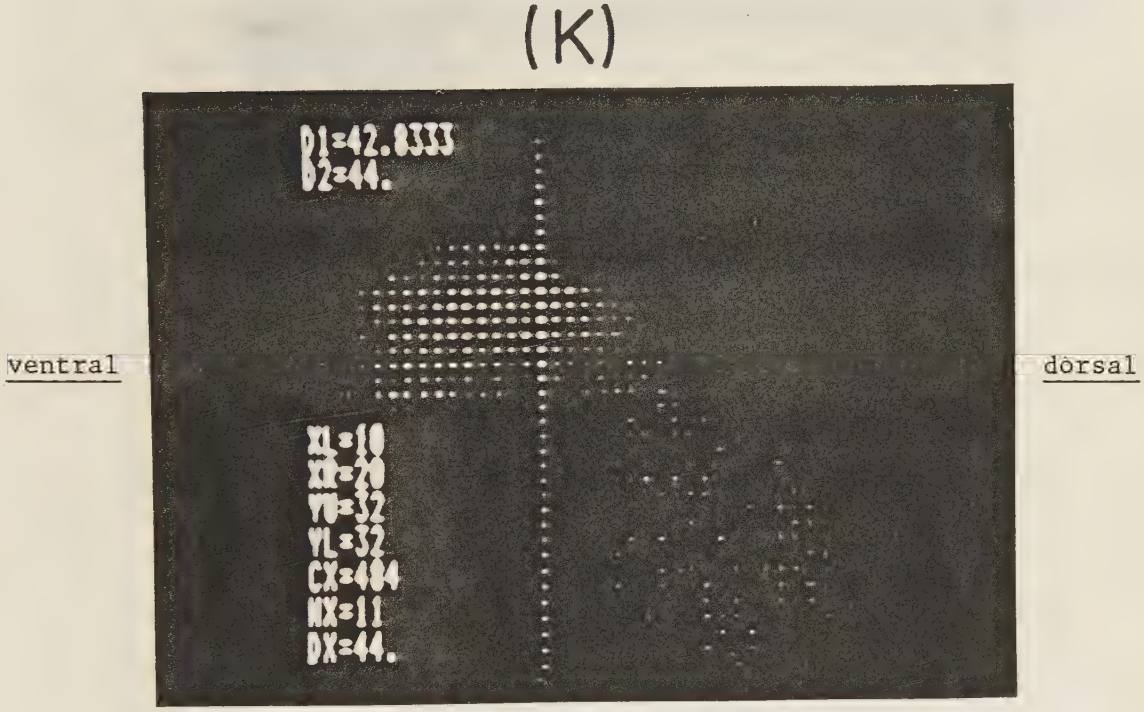


Abb.:36 Kamerafenster (K), das zur Registrierung des Aktivitätsprofils gewählt wurde.

Abb. 37: postmortale Kontrastdarstellung der Pulmonalarterie desselben Hundes

Nach einer Anpassung dieser Aktivitätsverteilung durch eine Summe von Gaus'schen Verteilungen, wie in Absatz 2.2.3 dargelegt ist, ließ sich die isolierte Gaus'sche Verteilung darstellen, die der Pulmonalarterienaktivitätsverteilung entsprach (Abb. 38, 39, 40). Aus der Standardabweichung dieser Verteilung wurde unter Berücksichtigung der mathematischen und experimentellen Abhängigkeiten (siehe Absatz 2.2.3 bis 2.2.6) der Durchmesser der Pulmonalarterie im Meßbereich bestimmt.

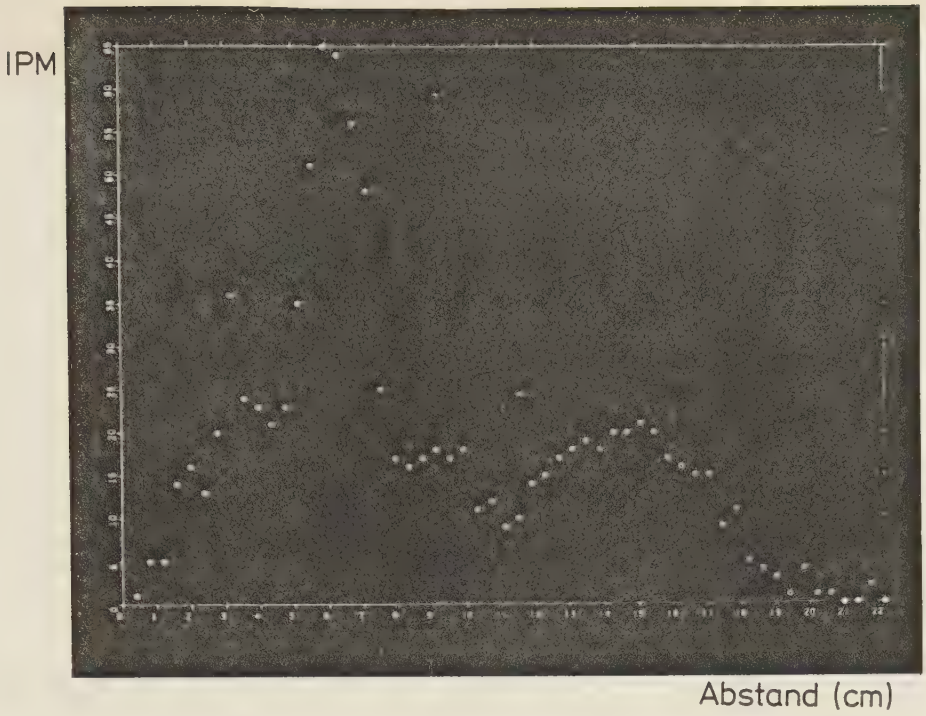


Abb. 38: Aktivitätsverteilung entlang eines cranio-caudalen senkrechten Schnittes wie sie mit Hilfe einer Gamma-Kamera bei einer seitlichen Registrierung über einem Hund gewonnen wurde (PA = Pulmonalarterie). Die Lage der zur Auswertung gewählten Frontalebene s. Abb. 34

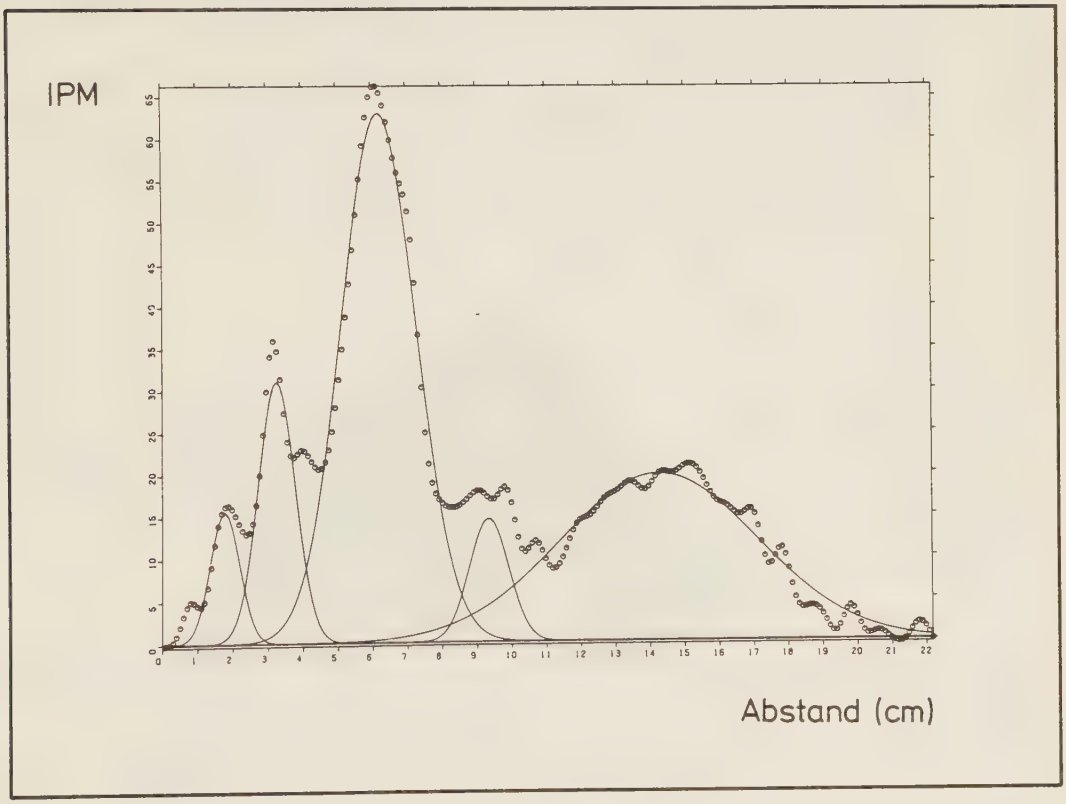


Abb. 39: Approximation der in Abb. 36 beschriebenen Aktivitätsverteilung mit Hilfe einer Serie von Gaus'schen Verteilung (Verwendungstyp "Gauß I"). Bei der Optimierung der Kurve wandert teilweise das Kurvenmaximum etwas nach unten. (PA = Pulmonalarterie).

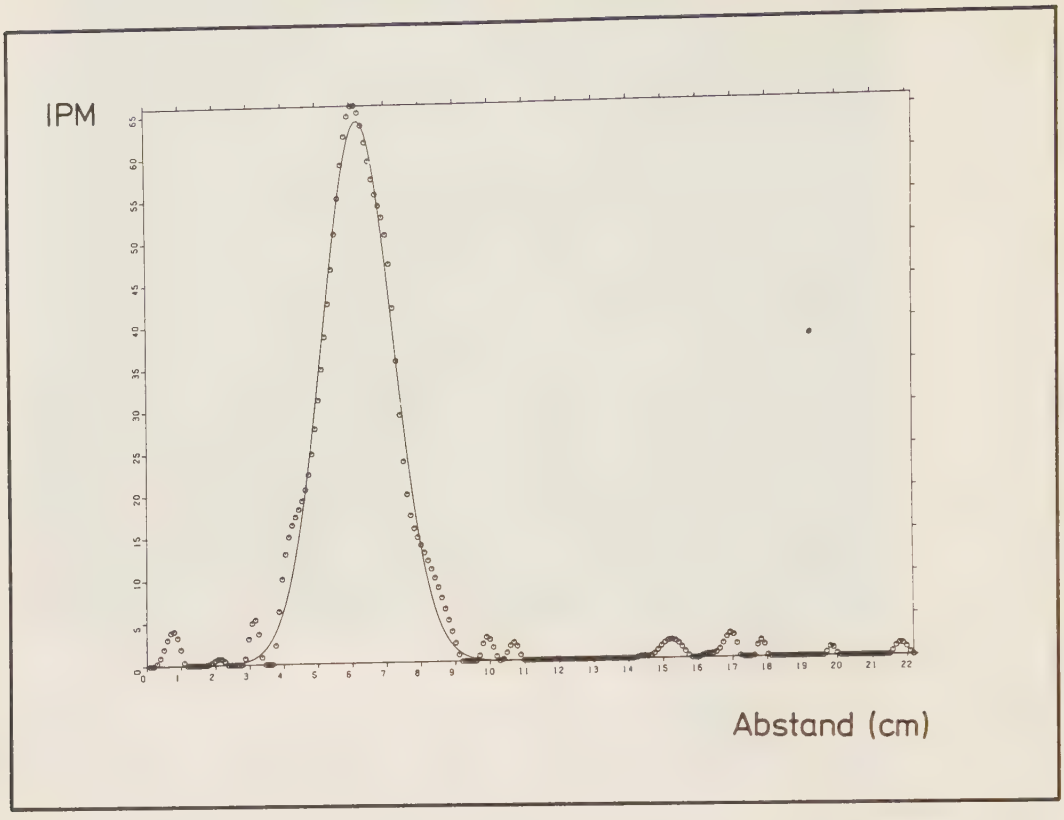


Abb. 40: Isolierte Gaus'sche Verteilung entsprechend der Pulmonalarterienaktivitätsverteilung (d = 2.16; s. Appendix 057/78);

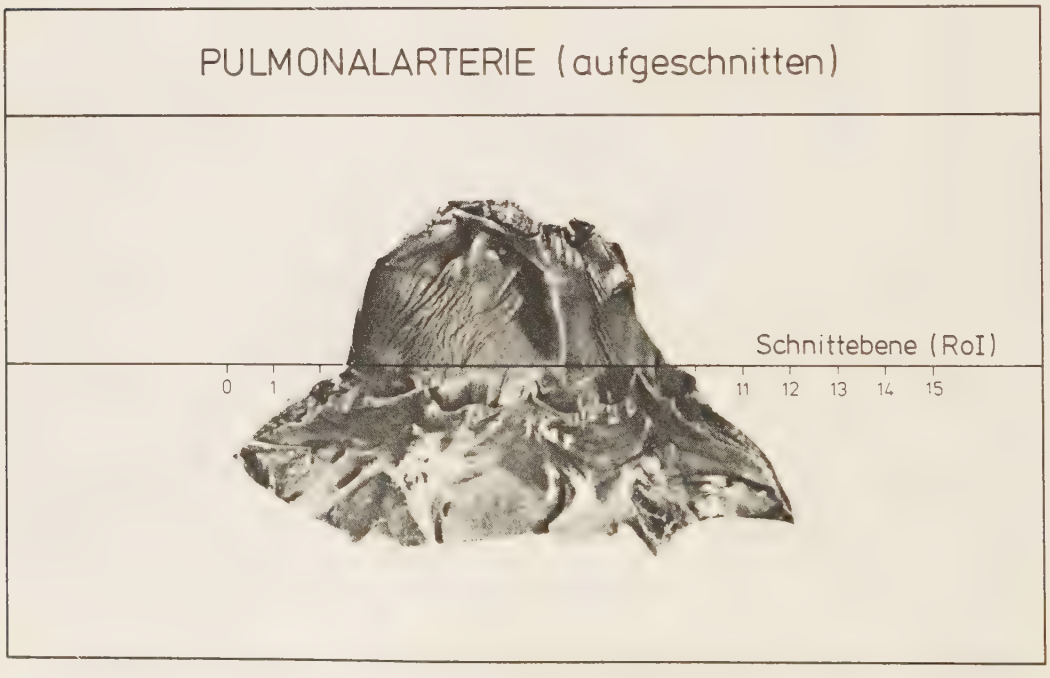


Abb. 41: Sektionspräparat der Pulmonalarterie desselben Hundes (U^{+}=6.6-6.9 cm; d=2.1-2.2 cm); U = Umfang
$^{+}$post-mortale Veränderungen erlauben leider nur einen groben Vergleich

3.2.1 Richtungsabweichungen des Pulmonalarterienstammes in vivo

Alle bisherigen rechnerischen Schritte gingen von der Bedingung aus, daß die Pulmonalarterien-Längsachse senkrecht zu dem gewählten Querschnitt durch den Thorax liegt. Da aufgrund der anatomischen Gegebenheit eine Seitabweichung der Arterie stattfindet, liegt der Aktivitätsverteilung über dem Pulmonalarterienmeßsegment nicht ein kreisförmiger, sondern ein elliptischer Segmentquerschnitt zu Grunde. Es ist daher erforderlich, aus dem Szintigramm der Pulmonalarterie den Winkel (α) zwischen der Längsachse der Arterie und der Linie des gewählten Meßquerschnitte, der meist ein Horizontalschnitt durch den Thorax ist, zu bestimmen (s. Abb. 42).

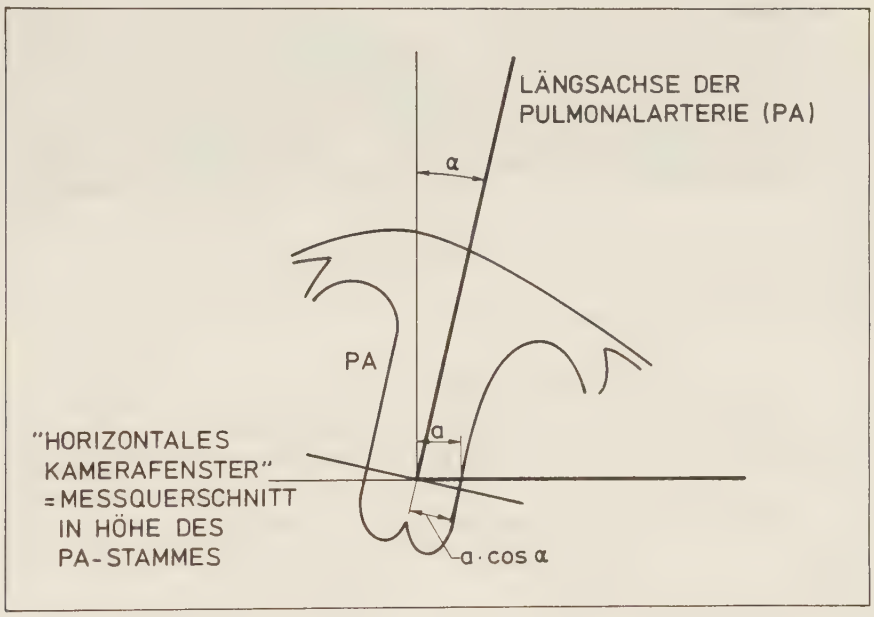


Abb.: 42 Bestimmung des Umrechnungsfaktors cos (α) zur Korrektur des ermittelten Pulmonalarterien (PA)-Radius, so daß die Angaben im senkrechten Schnitt zur Längsachse der Arterie resultieren. (Dargestellt in Frontalprojektion)

Die Kenntnis des Kosinus dieses Winkels (cos α) stellt den Umrechnungsfaktor dar, mit dem der ermittelte Radius multipliziert werden muß, so daß die Angaben über den PA-Radius im senkrechten Schnitt zur Längsachse der Arterie resultieren. In entsprechender Weise gilt dies ebenso für die Darstellung der Verhältnisse in der seitlichen Projektion[5].

Deshalb muß die für das Schlauchvolumen entwickelte Formel für in-vivo-Messungen folgendermaßen korrigiert werden:

$$HMV = \frac{IP \cdot \ell \cdot (r \cdot \cos \alpha)^2 \pi}{\sum I(t) \cdot \Delta t} \qquad (11)$$

In dieser Formel bedeutet:

HMV = Herzzeitvolumen/Min.

IP = gesamte über den Thorax registrierte Aktivität

ℓ = Länge der Region von Interesse

cos α = Cosinus des Winkels zwischen PA-Achse und der horizontalen (resp. cranio-caudalen) Schnittebene

r = Radius des PA-Gefäßsegments

I(t) = Impulsrate über diesem PA-Segment zur Zeit t [IP/min]

Δt = Registrierzeit für 1 Bild

Die Länge des von der Kamera registrierten Gefäßsegmentes wurde aus der Größe der Region von Interesse, wie in Abs. 3.1.2 angegeben, ermittelt.

---

5) Die Dorsalkrümmung des Gefäßes wirkt sich kaum auf die Bestimmung des Pulmonalarteriendurchmessers aus. Es wird deshalb davon ausgegangen, daß bei senkrechter Schnittführung durch eine Arterie ein kreisförmiger Querschnitt entsteht (164/192).

Die applizierte Indikatormenge konnte, da als Indikator das Tc-99m-HSA-Millimikrosphären verwandt wurde (s. Abs. 2.1.3), durch Lungenszintigraphie gemessen werden (s. Abb. 43).

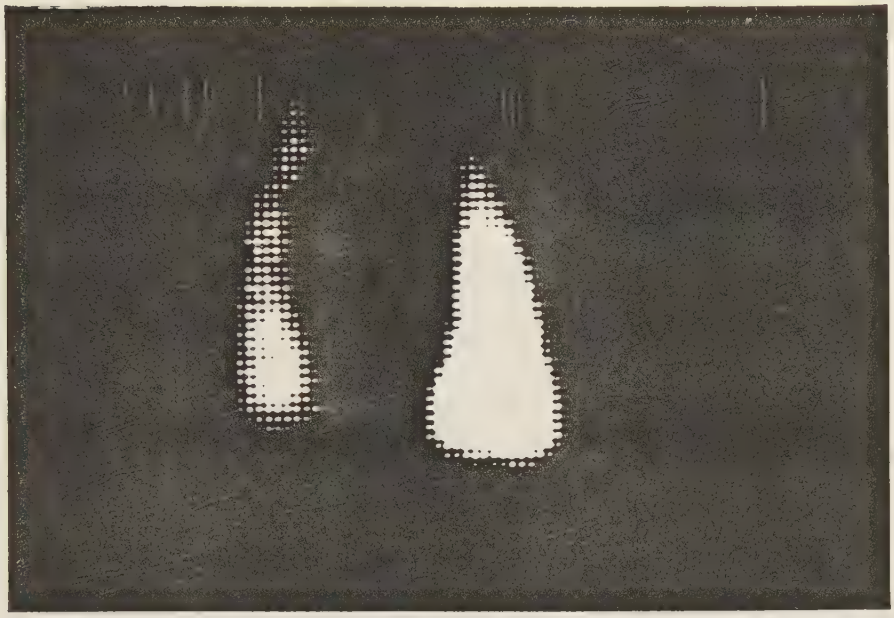


Abb. 43: Die Lungendarstellung, die zur Bestimmung der durch die Pulmonalarterie geflossenen Aktivität verwendet wurde. Da Tc-99m-HSA-Millimikrosphären als Indikator injiziert wurden, blieb das Isotop in der Lunge stecken und erlaubte so in einer statischen Aufnahme über Lunge die Messung der Indikatormenge.

Um ein eventuelles physiologisches arterio-venöses Shunting in der Lunge zu erfassen, wurde eine Abdomenkontrollmessung (s. auch Abs. 3.3.2, S. 76) vorgenommen (s. Abb. 44). Falls eine Aktivitätssammlung im Nierenkapillarbett vorhanden war, wurde sie entsprechend berücksichtigt.

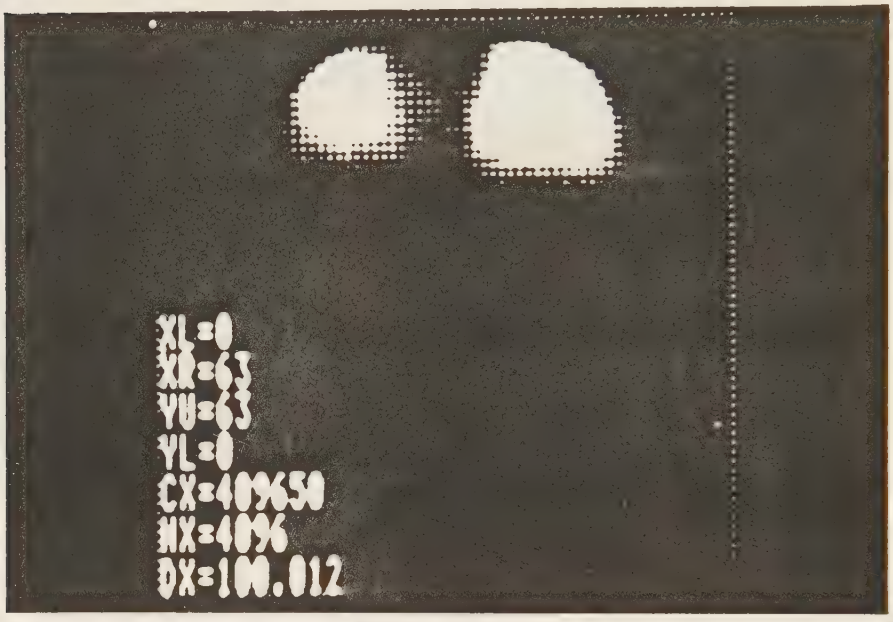


Abb. 44: Kontrollregistrierung über dem Abdomen. Im oberen Bildteil sind die basalen Lungenanteile zu erkennen; über dem Abdomen wurde keine Aktivität registriert. Dies bedeutet, daß in diesem Falle kein AV-Shunting in der Lunge vorhanden ist.

Simultan zu den radiokardiographischen Messungen wurden bei allen 6 Hunden die Zeitvolumina mit Hilfe der Cardiogreen-Dilutionsmethode bestimmt. Typische in diesen Experimenten radiokardiographisch und mittels Cardiogreen erhaltene Dilutionskurven sind in Abb. 45a + b sowie in Abb. 46 dargestellt.

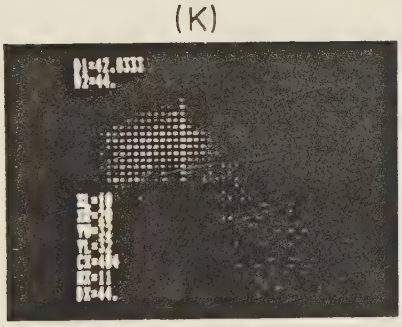


Abb. 45a: Kamera-Fenster, das zur Registrierung der Zeitaktivitätskurve gewählt wurde. Man merke die hervorgehobene Wuerschnittführung durch die Pulmonalarterie

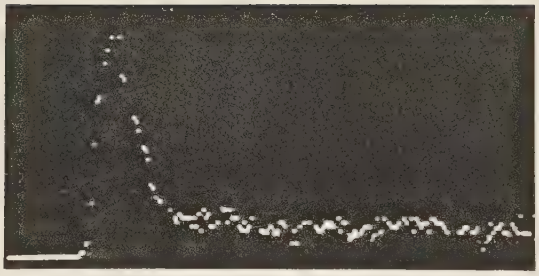
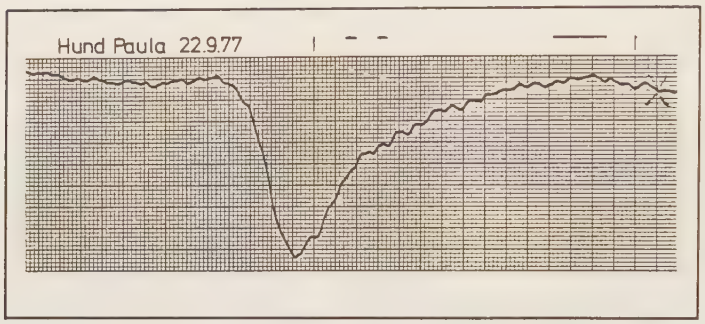
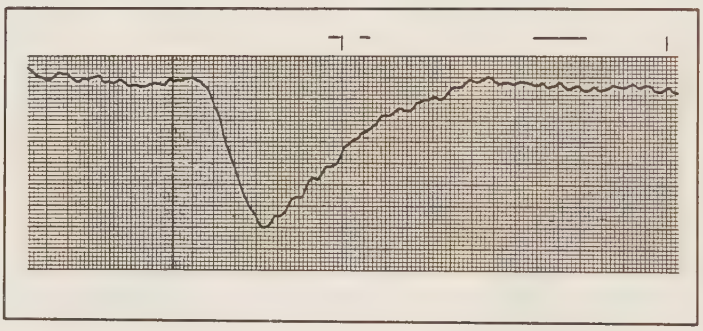


Abb. 45b: Die zu 45a-gehörige Zeitaktivitäts-Kurve aus dem gewählten senkrechten Pulmonalarterienquerschnitt.

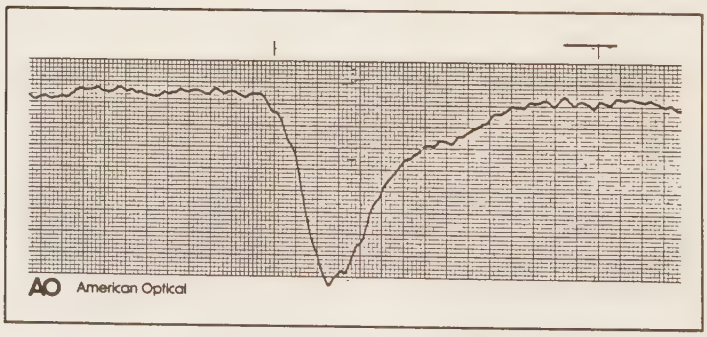
Beispielaufzeichnung von Indikatorverdünnungskurven im Tierexperiment (Densitometer IVH 3; Fiberoptikkatheter)



HMV=7.4 L/Min



HMV=7.0 L/Min



HMV=7.6 L/Min

Abb. 46: Typische im Tierexperiment gewonnene Indikator-Dilutions-Kurven mit Cardiogreen-Injektion in den Pulmonalarterienstamm und Registrierung der Verdünnungskurven in der Aorta.

Die unter Verwendung von Cardiogreen gemessenen Zeitvolumina sind in Abb. 47 den jeweiligen radiokardiographisch gemessenen Werten gegenübergestellt. Die eingezeichnete Linie gibt die Regressionsgerade wieder; der Korrelationskoeffizient beträgt 0,9.

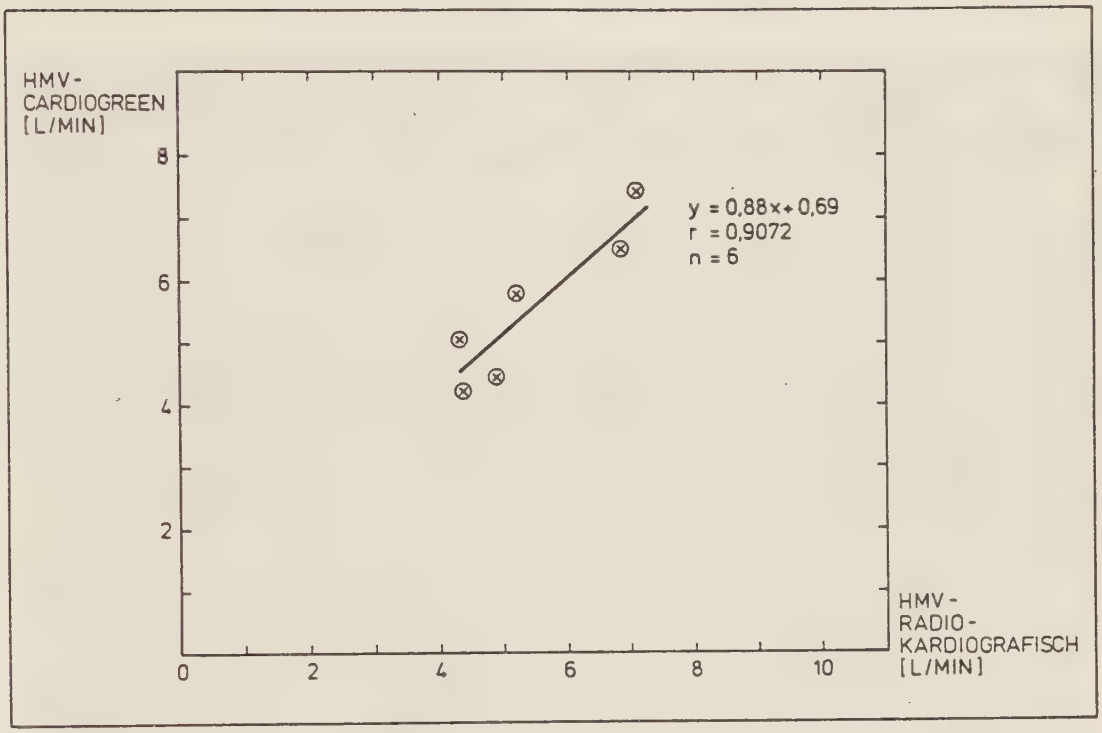


Abb. 47: Vergleich von Herzminutenvolumen (HMV)-Bestimmungen bei Hunden unter Anwendung von radiokardiographischen und Cardiogreen-Methoden.

3.3 Resultate bei herzgesunden Patienten

3.3.1 Bestimmung des Herzminutenvolumens

Um die Anwendbarkeit der Methode am Menschen zu überprüfen, wurde bei 9 herzgesunden Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine Lungenszintigraphie durchgeführt werden mußte, die erste Passage des Indikators durch das kardiopulmonale System als Serienszintigraphie zusätzlich und ohne Belastung für den Patienten aufgezeichnet (siehe Abb. 48). Damit lagen,ohne die Strahlendosis in irgendeiner Weise zu erhöhen, die notwendigen Daten für die Herzzeitvolumen-Bestimmung nach der neuen radiographischen Methode.

Abb. 48: Serienszintigraphie einer Indikatorpassage der Mikropartikel durch die obere Hohlvene, das rechte Herz und die Pulmonararterie eines Menschen.

Bei den Auswertungen wurde zunächst, wie bereits beschrieben, am stehenden Bild, in der integralen Darstellung der ersten Indikatorpassage ein senkrecht zum Thorax gerichtetes Schnittbild angefertigt. Es wurde auf der Ebene des Pulmonalarterienstammes, kurz oberhalb der Klappe gewählt und die Aktivitätsverteilung über dem gesamten Thorax ausgeschrieben. Ein typisches Beispiel ist in Abb. 49 dargestellt.

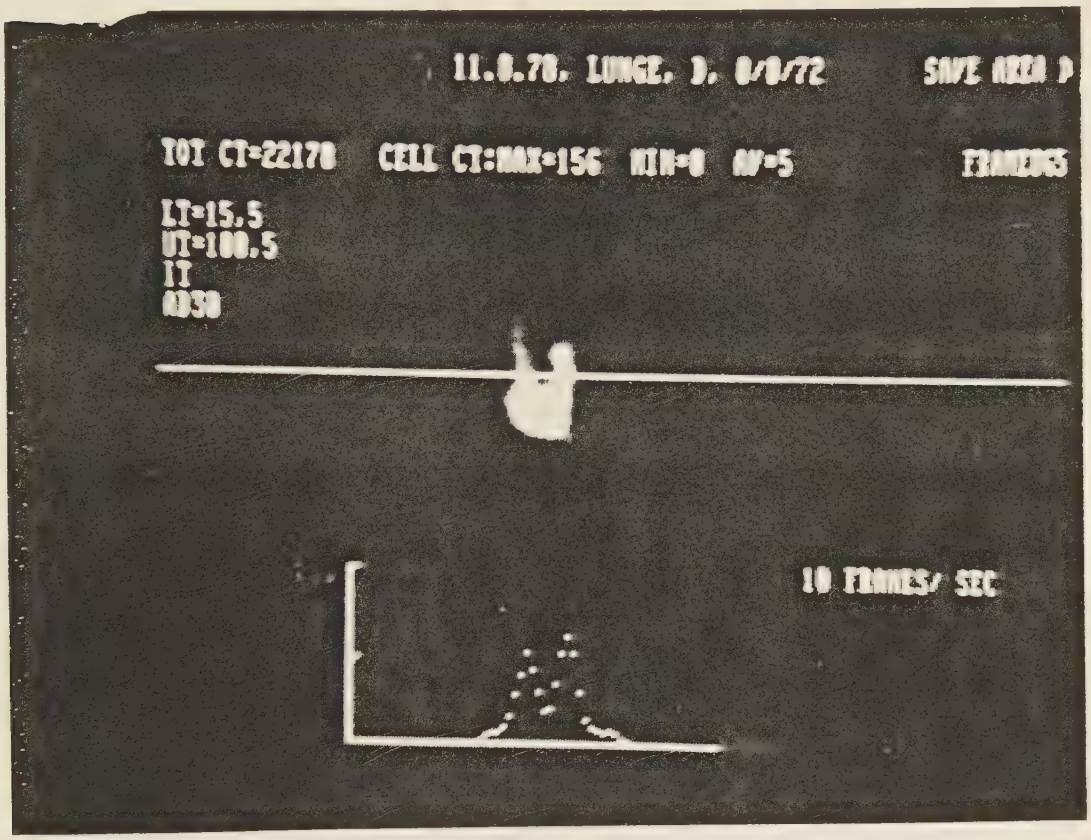


Abb. 49: Aktivitätsverteilung, wie sie von der Gamma-Kamera über einem horizontalen Schnitt durch den Thorax registriert wurde. (a) Die Lage des gewählten ventrodorsalen horizontalen Schnittes ist in der integrierten Darstellung der Indikatorpassage durch die obere Hohlvene und Pulmonalarterie angegeben (durchgezogene Linie)

Nach der üblichen Vorbereitung der so erhaltenen Daten (siehe Absatz 2.2.3) wurden diese mit einer Summe von Gaus'schen Verteilungen approximiert (Abb. 50).

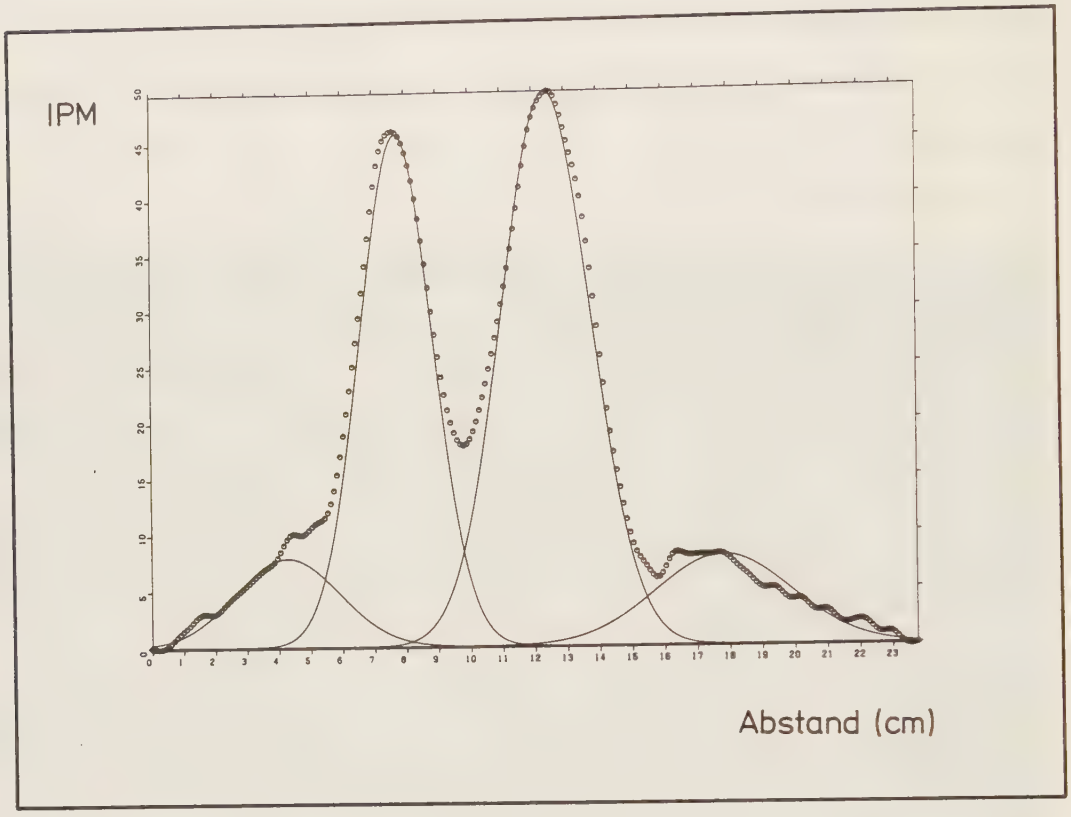


Abb. 50: Die Anpassung der in Abb. 49 dargestellten Aktivitätsverteilung mit Serien von Gaus'schen Verteilungen

Eine Subtraktion aller nicht der Pulmonalarterie entsprechenden Gaus'schen Verteilungen lieferte dann die der isolierten Pulmonalarterie entsprechende Gaus'sche Verteilung (Abb. 51), deren Standardabweichung dem Radius der Pulmonalarterie entspricht (s.Abs.3.1.1). Die Länge des Gefäßsegmentes ergab sich aus der Länge der Region von Interesse (siehe Absatz 3.1.2).

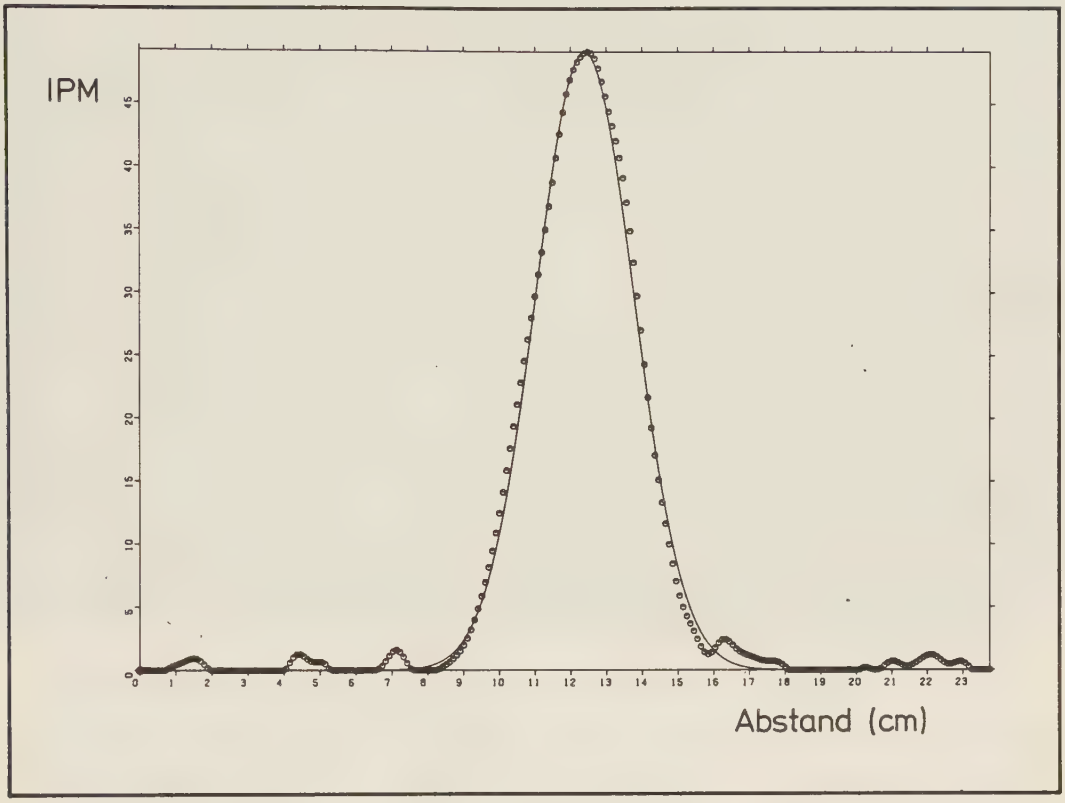


Abb. 51: isolierte Pulmonalarteriendarstellung

Da der Pulmonalarterienstamm einen spiraligen Verlauf hat, wurde eine entsprechende Korrektur des ermittelten PA-Radius im Meßsegmentbereich so vorgenommen, daß die Angaben über den Radius exakt im senkrechten Schnitt zur Längsachse der Arterie resultieren (s. Abs. 3.2.1).

Die applizierte Aktivität konnte durch eine statische Aufnahme über der Lunge gemessen werden (Abb. 52). Unter Verwendung der Gleichung (11) (s. Ste. 66) wurde dann das Herzminutenvolumen berechnet.

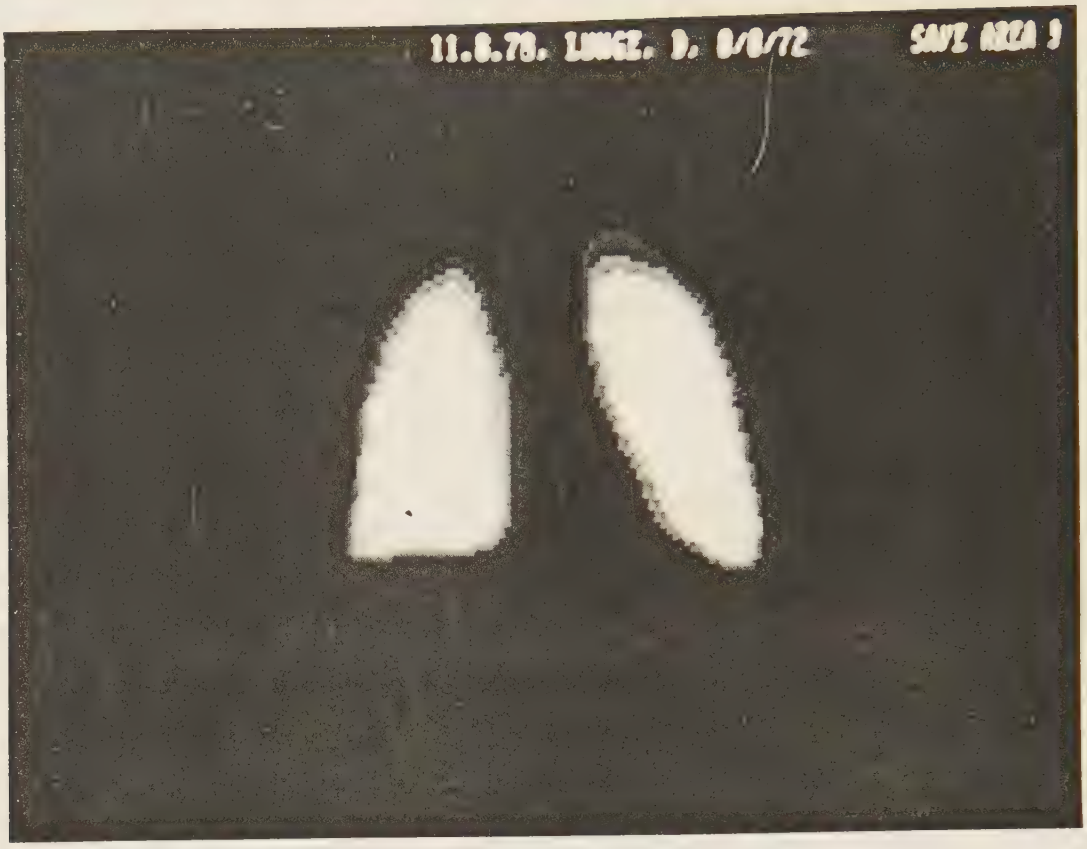


Abb. 52: Lungendarstellung, die für die Bestimmung der durch die Pulmonalarterie geflossenen Aktivität verwendet wurde. Injiziert wurden 2 mCi Tc-99m-HSA-Millimikrosphären, die in dem Lungenkapillarbett stecken bleiben.

3.3.2 Messung des physiologischen AV-Shuntings durch die Lunge

Da durch arteriovenöse Kurzschlüsse innerhalb der Lunge des Menschen geringe Mengen des Indikators möglicherweise nicht in der Lunge haftenbleiben, wurde routinemäßig eine Abdomendarstellung vorgenommen, um diese Aktivitätsmengen zu berücksichtigen. In einem Falle wurde zusätzlich zur Überprüfung dieses Vorgehens ein Ganzkörperszintigramm angefertigt, d.h. lediglich, daß über dem Gesamtkörper mit der Gamma-Kamera gemessen wurde. Bei diesem Patienten waren keine physiologischen arteriovenösen Kurzschlüsse in der Lunge meßbar, wie durch die Abdomenkontrollregistrierung in Abbildung 53 hervorgeht.

Abb.: 53: Kontroll-Abdomendarstellung, die zur Ermittlung der gegebenenfalls vorhandenen Lungen-AV-Shuntings routinemäßig vorgenommen wurde.

Mit Einverständnis des Patienten wurden ihm zu den 2000 µCi Tc-99m-HSA-Millimikrosphären 100 µCi Natrium-Jod-123 nachinjiziert und das sog. Ganzkörperszintigramm unter gleichen Bedingungen registriert. Auf der Abbildung 54 ist eine flaue Darstellung des gesamten Körpers zu erkennen. In der Lunge befindet sich weiterhin die applizierte Aktivität in Form der Tc-99m-HSA-Millimikrosphären. Durch diese Aufnahme einer minimalen Nachinjektion von 5% der routinemäßig verwendeten Aktivitätsmenge soll belegt werden, daß auch ein geringer Übertritt durch arteriovenöse Kurzschlüsse in der Lunge mit Sicherheit von dem radiokardiographischen Registriersystem bemerkt worden wäre. In diesem Fall konnten alle nicht lungengebundenen Anteile der applizierten Aktivität vernachlässigt werden.

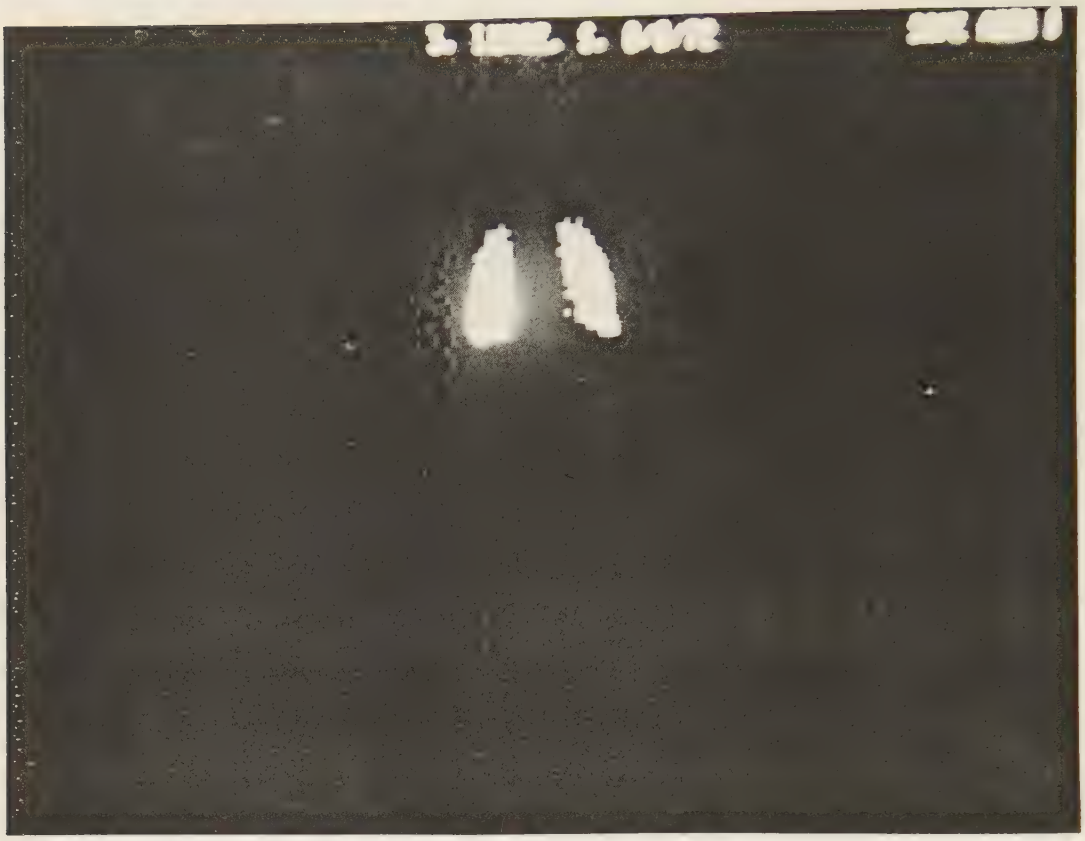


Abb.: 54 Ganzkörperszintigramm mit nachinjiziertem NaJ^{123}

Über dem Pulmonalarterienstamm wurde in üblicher Weise aus der gewählten Region von Interesse (ROI) die Zeitaktivitätskurve ausgeschrieben (Abb.: 55).

Unter Verwendung dieser und der im Absatz 3.3.1 erhobenen Daten konnten mittels der Gleichung (11) - siehe auch Seite 66 - die Herzzeitvolumina berechnet werden. Die bei der Auswertung gemessenen Werte sind in der Tabelle 1 dargestellt.

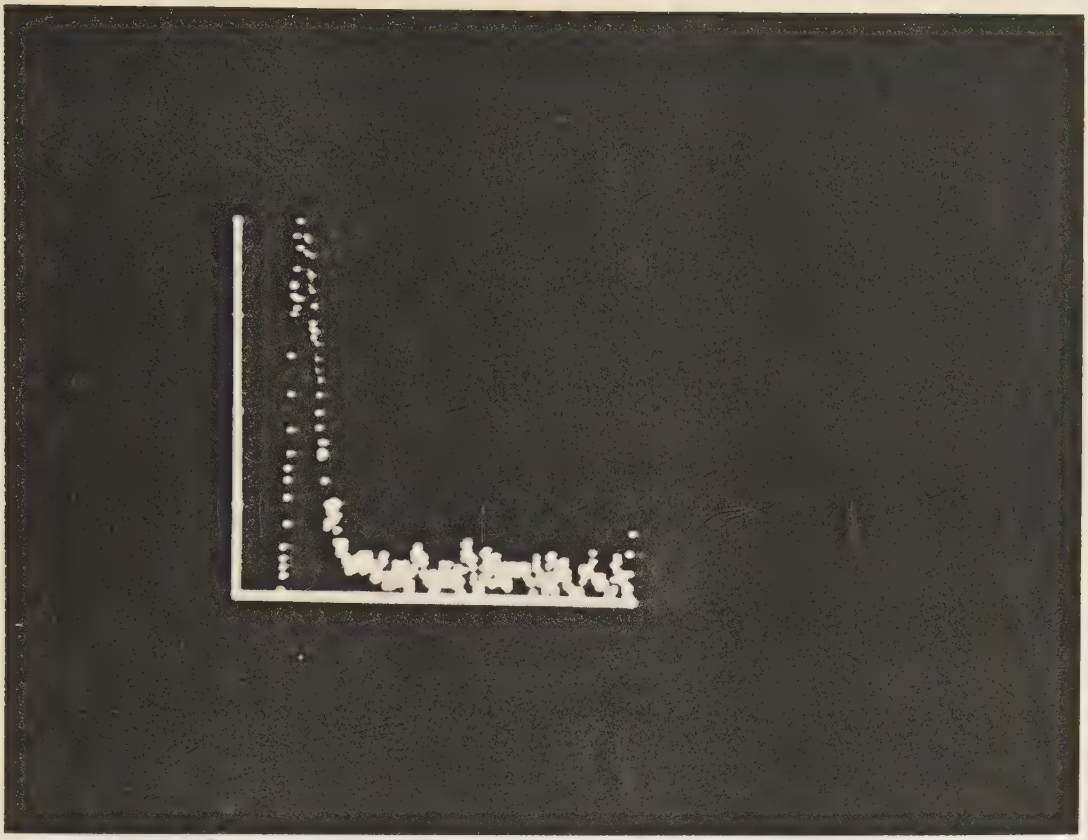


Abb.: 55 Zeitaktivitätskurve, die über dem Pulmonalarterienmes-Segment ausgeschrieben wurde.

Patient	Alter/ Jahren	Geschlecht	Diagnose	HF	RR	HZV (l/min)
1	42	♂	Kontroll-untersuchung	70	140/90	4.8
2	57	♂	Knochen-Tumor	88	155/95	4.0
3	27	♀	Lungen-perfusion?	64	125/85	5.8
4	48	♂	Metastasen?	78	110/70	5.0
5	62	♀	Bronchial-Tumor	96	160/100	3.8
6	58	♀	Schilddrüsen-Carcinom	120	130/90	4.1
7	49	♂	Verdacht auf Lungen-Tumor	81	140/95	5.6
8	68	♂	Schilddrüsen-tumor	68	160/90	4.2
9	52	♂	Lungen-carcinom	76	135/85	4.5

Tabelle 1

3.4 Modifikation der Methode zur Quantitativen Shunt-Messung - Verwendung vom "Doppelisotop"

Soll die Methode zur Links-Rechts-Shunt-Diagnostik verwendet werden[6], so muß ein Doppelisotop appliziert werden. Neben den schon erwähnten Tc-99m-HSA-Millimikrosphären, die in den Lungen verbleiben, wird noch eine kleine Dosis (0,2 mCi) Indium-113m-markiertes Transferrin, welches stattdessen in das linke Herz weiter fließt, gleichzeitig injiziert. Nach der gemeinsamen Aufzeichnung mit der Gamma-Kamera stehen die Daten für jedes Isotop im Rechnersystem getrennt zur Verfügung. Es wird zunächst die Zeitaktivitätskurve des ersten Isotops über dem Pulmonalarteriensegment und dann über einer Region von Interesse der linken Lunge (s. Abb. 56) eine weitere Zeitaktivitätskurve aufgezeichnet.

Abb.: 56 Region von Interesse (ROI), über der die Zeitaktivitätskurven beider Isotopen aufgezeichnet wurden.

6) Der Rechts-Links-Shunt kann bereits durch Ganzkörperszintigraphie bei der Herzminutenvolumenbestimmung gemessen werden.

Diese zweite Messung wird allerdings, da die Humanserum-Albuminpartikel nicht das Kapillarnetz der Lunge passieren können, als integrale Form der Zeitaktivitätskurve registriert. Durch Bildung der 1. Ableitung kann das gewohnte Kurvenbild der Indikatordilution zurückberechnet werden. (s. Abb. 57).

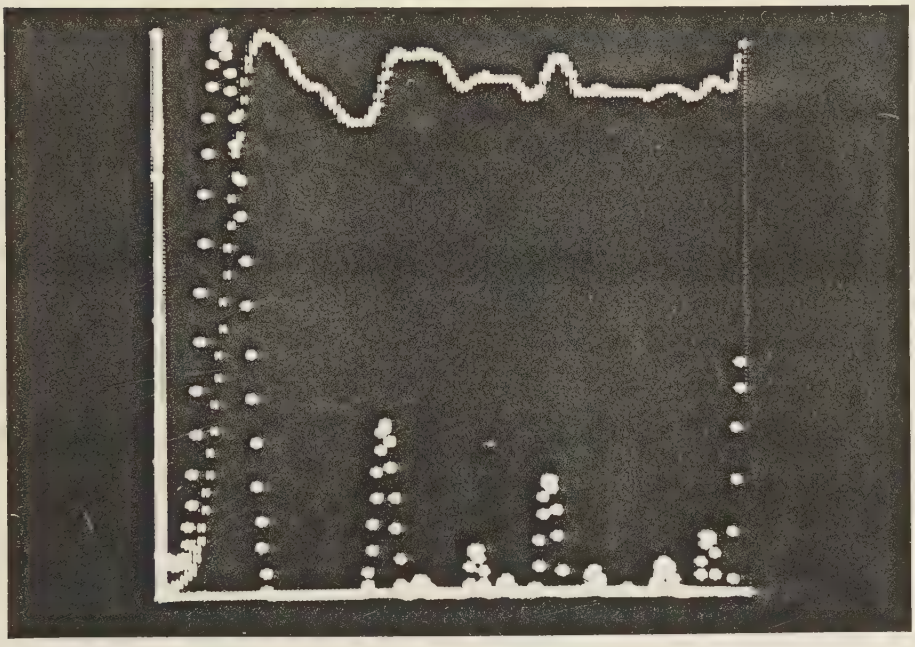


Abb.: 57 Darstellung der integralen Form der Zeitaktivitätskurve des Tc-99-m-HSA-Millimikrosphären über dem in Abb.: 56 gewählten Lungenbereich. Die gepunktete Kurve gibt die 1. Ableitung dieser Kurve wieder.

Es ist offensichtlich, daß die den Tc-99m-HSA-Millimikrosphären entsprechende und die durch das Indium-markierte Transferrin entstehenden Zeitaktivitätskurven im Pulmonalarterien-Meßsegment sowie in der Lunge - vor Einsetzen der Rezirkulation des zweiten Isotops - identisch sein müssen. Eine Normierung beider Kurven muß allerdings vorher stattfinden, das Vorgehen dazu wird in Abb. 58 belegt. Liegt ein LR-Shunt vor, so wird eine frühe Rezirkulation eintreten. Man extrapoliert diese durch Shunt bedingte Rezirkulationskurve wie bei der Farbstoffdilutionsmethode (1, 2, 23, 133, 134, 187) und berechnet die Differenz der Flächen der dem ersten Isotop entsprechenden Kurve. So erhält man die relativen Anteile des Shunts.

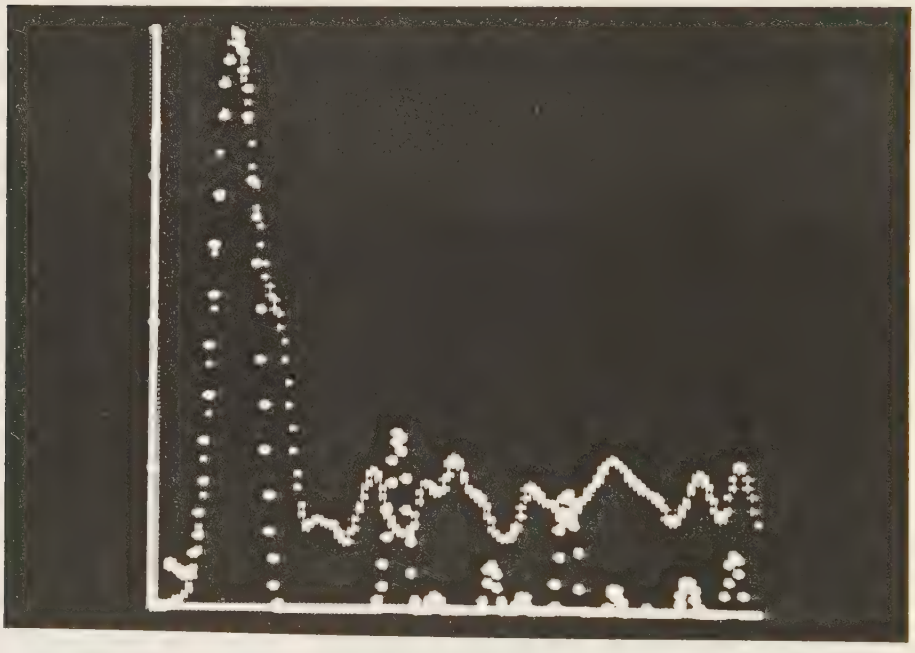


Abb.: 58 Übereinanderprojektion der Zeitaktivitätskurven beider Isotope, die aus der ROI linke Lunge (s. Abb. 56) gewonnen wurden. Eine Höhennormierung der Indium-Transferrin-Kurve auf das Maximum der Technetium-Kurve wurde vorher vorgenommen. Die Differenz der Kurvenflächen repräsentiert die relativen Anteile des Shunts. (Die Daten wurden während einer Lungenszintigraphie bei einer 65-jährigen Patientin mit einem kleinen Ventrikelseptumdefekt gewonnen; die Zusatzinjektion der kleinen Menge Indium-Transferrin geschah mit Einverständnis der Patientin).

Sind die Shuntangaben in absoluten Werten erwünscht, so muß zunächst das Herzminutenvolumen des Kleinkörperkreislaufes mit der neuen radiokardiographischen Methode bestimmt werden und dann mit dem Quotienten aus der Shunt-Bestimmung multipliziert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in diesem Falle der L-R-Shunt nur bezogen auf das effektive Kleinkörperkreislaufminutenvolumen angegeben werden kann.

3.4.1 Bestimmung des Großkörperkreislaufminutenvolumens bei L-R-Shunt-Vitien.

Die vorgelegte radiographische Bestimmung des Herzminutenvolumens erfaßt mit dem Tc-99m-HSA-Millimikrophon das effektive Kleinkörperkreislauf-Minutenvolumen ($Q_p$eff), da die Messung notwendigerweise (siehe Absatz 2.1) über der Pulmonalarterie vorgenommen wird. Bei Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts, z.B. aufgrund eines angeborenen Vitiums, ist das Großkörperkreislauf-Minutenvolumen um den Betrag des Links-Rechts-Shunts kleiner als das Kleinkörperkreislauf-Minutenvolumen. Subtrahiert man die mit dem Indium-113m-Transferrin ermittelte Shunt-Menge von dem gemessenen Kleinkörperkreislauf-Minutenvolumen, so erhält man das gewünschte Großkörperkreislauf-Minutenvolumen (Q_s).

$$Q_s = Q_{p\ eff} - \text{LR-Shunt} \qquad (12)$$

4. DISKUSSION

Die in den Kapiteln 1.1-1.3.1 dargelegten herkömmlichen Methoden zur Kreislaufvolumenbestimmung sind besonders für die Paediatrie und insbesondere bei ambulanter Anwendung zu invasiv; dies gilt auch dann, wenn das im Verhältnis zur elektromagnetischen Flußmessung für den Patienten nicht so belastende Fick'sche Prinzip eingesetzt wird (36, 37, 142, 163, 173). Für diese Altersgruppe wäre eine vollkommen externe und nicht invasive Messung der Kreislaufvolumina optimal.

Vom Prinzip her können radiokardiographische Methoden diese Forderung am ehesten erfüllen (106, 109, 133, 152, 153, 161, 171, 183, 184, 190, 193). Darüber hinaus erlauben die Herzszintigramme, ähnlich der Röntgenangiographie, in vielen Fällen bereits eine qualitative Analyse kongenitaler Herzfehlbildungen, ohne dabei jedoch den Herzkatheterismus infolge der fehlenden Druck- und Sauerstoffmessung ersetzen zu können (1, 2, 23, 29, 59, 110, 111, 161, 183, 193, 197). Alle nuklearmedizinischen Methoden zur Messung des Herzminutenvolumens basieren auf einer Modifikation des Fick'schen Prinzips (153, 154). Folglich ist es notwendig, zur Bestimmung der Kreislaufvolumina die injizierte Indikatormenge als auch den Indikatorkonzentrationsverlauf in der Zeit zu kennen. Kernschwierigkeit aller Methoden dieser Art ist die Eichung, d.h. die Umwandlung der extern über dem Herzen gewonnene Zeitaktivitätskurve des Indikators in die Zeitkonzentrationskurve (s. Absatz 2.1). Die zur Zeit zur Verfügung stehenden Methoden lösen dieses Problem über einen meßmethodischen Umweg. Nach vollständiger Äquilibrierung des Indikators mit dem Blut ist über mehrere Zwischenstücke die Messung des totalen Blutvolumens erforderlich (107, 109,

133, 190). Nach mehrfachen Blutentnahmen wird die Indikatorkonzentration im peripheren Blut bestimmt und unter Berücksichtigung der Halbwertszeit eine Eichung der während der ersten Passage des Indikators über den Herzhöhlen gewonnenen Zeitaktivitätskurve versucht.

Dazu sind zwei verschiedene Meßapparaturen notwendig, da die Zeitaktivitätskurve über dem Herzen mit der Gamma-Kamera und die peripheren Blutproben im sog. Bohrloch - dem Szintillationszähler - gemessen werden müssen; einer Apparatur, die kleine Aktivitätsmengen exakter vermessen kann als die Gamma-Kamera. Die Entnahmezeiten für die Blutproben bis zur Äquilibrierung des Indikators mit dem Blut betragen ca. 30 Minuten. Während dieser Zeit ist es erforderlich, daß der Patient zu Kontrollmessungen mit der Gamma-Kamera über dem Herzen möglichst genau in der gleichen Position ruhig auf dem Untersuchungstisch liegt. Auch die Indikatormenge muß vor der Injektion in beiden Meßapparaturen vermessen werden, da sonst der Vergleich der von der Gamma-Kamera über dem Herzen gewonnenen Zeitaktivitätskurvenimpulse mit den Meßwerten aus den peripheren Blutproben nicht ohne weiteres durchzuführen ist.

Obwohl dieses relativ umständliche Verfahren nicht sehr belastend für den Patienten war, hatte es dennoch wegen der langen Untersuchungsdauer und vor allem wegen der methodischen Alteration der Messung eine durchgreifende klinische Resonanz.

Es stellte sich daher um so mehr für die Paediatrie die Frage, ob mit einem neu zu entwickelnden Verfahren aus der ersten Indikator-Passage durch das kardiopulmonale System vollkommen extern ein zur exakten Eichung notwendiges Einheitsblutvolumen unter praktisch gleichen geometrischen Bedingungen gemessen werden könnte

wie die aus ihm gewonnene Zeitaktivitätskurve; denn nur diese Bedingungen erlauben eine optimal kurze Untersuchung bei gleichzeitiger Eichung ohne methodische Zwischenschritte.

Bei dem gegenüber der Röntgenangiographie noch sehr grob wirkenden Szintigramm ist jedoch auf Anhieb nicht zu erkennen, ob die notwendigen Informationen dazu in den über dem Herzen und der Pulmonalarterie gewonnenen Primärdaten enthalten sind.

Zur Realisierung der aus dem Fick'schen Prinzip bzw. dem Stewart-Hamilton'schen Indikatorverdünnungsverfahren resultierenden theoretischen Bedingungen wurde zur Messung eines für die Eichung notwendigen Blutvolumens in einem herznahen Gefäß, statt der sich während der ersten Indikatorpassage anbietenden Pulmonalarterie, ein einfaches Rohrmodell zum Vergleich herangezogen. Ein PVC-Rohr bekannten Durchmessers wurde gleichmäßig mit radioaktivem Indikator gefüllt. In einem rechnerisch aufwendigen Prozess (siehe Absatz 2.2.3), der aber die spätere wichtige Unmittelbarkeit der Messung überhaupt nicht beeinträchtigte, konnte mit der Gamma-Kamera der Rohrdurchmesser vermessen werden (siehe Absatz 3.1.1).

Es wurde davon ausgegangen, daß Aktivitätsverteilungen über dem senkrechten Querschnitt dieses Rohres idealerweise eine halbelliptische Aktivitätsverteilungskurve ergeben, deren kleine Ellipsenachse den Rohrdurchmesser repräsentiert (Abb. 9a). Das Meßergebnis mittels der Gamma-Kamera war jedoch eine diese Halbellipse mantelartig umgebende Aktivitätskonvolutkurve, die große Ähnlichkeit mit einer Gaus'schen Verteilung hatte. Die Ursache dafür lag in meßmethodischen, aber konstanten Fehlern (siehe Absatz 2.2.4). Es lag nahe, die Konvolutkurve mit einer definierten Gaus'schen Verteilung anzupassen.

Aus dieser Verteilung gelang es, empirisch eine charakteristische Beziehung zur kleinen Achse der gedachten idealen halbelliptischen Aktivitätsverteilung zu finden. Das ermittelte Polynom erlaubte, den Radius des Rohres genau anzugeben. Diese experimentelle Abhängigkeit konnte auch mathematisch belegt werden (Vyska, Meyer, Feinendegen (51). So war die Basis gewonnen, externe Durchmesserbestimmungen mit der Gamma-Kamera an zylindrischen Rohren, möglicherweise also auch der Pulmonalarterie, vorzunehmen.

In einem Säugetierorganismus diesen methodischen Schritt zu realisieren, war relativ schwierig. Bei der ersten Passage eines radioaktiven Indikators durch das kardiopulmonale System stand nämlich nur eine entlang einer Schnittlinie registrierte Aktivitätsverteilung des gesamten Thorax in Höhe der Pulmonalarterie zur Verfügung, in der eine Überlappung mehrerer anatomischer Strukturen (Vena cava superior, Pulmonalarterie und teilweise deren Äste sowie Lungenparenchym) aufgetrennt werden muß. Die Aktivitätsverteilungskurve hat jedoch ein charakteristisches Berg- und Talprofil, entsprechend den Verteilungskurven mehrerer nah beieinander liegender zylindrischer Rohre (= Gefäße). Die Isolierung der einzelnen Kurven geschah durch iterative Grobanpassung der gesamten Thoraxverteilung mit einer Summe von Gaus'schen Verteilungen, da zunächst ja die Anfangs- und Endnullstellen sowie die Mittelwerte der einzelnen Verteilungen nicht bekannt waren.

Zur Lösung des Problems wurden einzelne Verteilungen den Berggipfeln (Aktivitätsmaxima) und den dazu benachbarten Punkten der Thoraxverteilungskurve angepaßt und auf diesem Wege dann die Näherungsverfahren, die notwendigen Nullstellen, der Mittelwert sowie die

Standardabweichung der jeweiligen Gaus'schen Einzelverteilung berechnet. Alle gewonnenen Parameter wurden dann in weiteren iterativen Schritten optimiert. Nach diesem Prozess konnten alle nicht der Pulmonalarterie entsprechenden Gaus'schen Verteilungen von der Thoraxoriginalkurve subtrahiert werden. Es resultierte die der Pulmonalarterie zugehörige Gaus'sche Verteilung, aus der wie im Rohrmodell der Durchmesser der Pulmonalarterie errechnet wurde (siehe Absatz 3.1.1). Dabei mußte jedoch ein Korrekturfaktor durch die teilweise vorhandene Seitabweichung der Pulmonalarterie in vivo gegenüber der horizontalen Schnittführung berücksichtigt werden.

Mit Kenntnis des Durchmessers der Pulmonalarterie fehlte die Länge des Meßabschnittes, aus dem später die Zeitaktivitätskurve ausgeschrieben wurde, um nach der Zylinderformel das Blutvolumen berechnen zu können. Die Längenbestimmung ließ sich jedoch relativ leicht aus der "Region von Interesse" (ROI) mit einem weiteren kleinen Korrekturfaktor meßmethodischer Art bestimmen.

Es lagen damit die Größen vor, mit denen das Blutvolumen des Meßsegmentes ermittelbar wurde. Die über ihm ausgeschriebene Zeitaktivitätskurve konnte durch Division mit ihm in eine Zeitkonzentrationskurve umgewandelt werden.

Das zweite Problem, die Indikatormenge unter den gleichen meßmethodischen Bedingungen zu erfassen wie die Zeitkonzentrationskurve, ließ sich dadurch lösen, daß ein besonderes in der Lunge haftendes Radiopharmakon benutzt wurde. Dadurch wurde die das Pulmonalarterienmeßsegment durchfließende Aktivität in einer statischen Aufnahme über der Lunge meßbar. Das Vorgehen eliminierte die Notwendigkeit, die Indikatormenge in der Injektionsspritze vorher zu be-

stimmen. Ebenfalls spielten methodische Unsicherheiten wie z.B. die Haftung von Aktivität bis zur Pulmonalarterie keine Rolle mehr. Schließlich wurde auf diese Weise durch die bisher bei der Messung der Zeitaktivitätskurve störende Rezirkulation des Indikators eliminiert.

Für alle rechnerischen Schritte konnte ein Rechnerprogramm entwikkelt werden, das schließlich automatisch das Herzzeitvolumen ausdruckte (siehe Appendix).

Die Anwendbarkeit der Methode wurde zunächst in Modellexperimenten und später im Tierexperiment getestet (siehe Absatz 3.1 und 3.2). Eine genaue Fehlereinschätzung in vivo ist schwierig, da keine absolut genaue Referenzmethode existiert (24, 25, 69, 80-83, 94, 119, 179-182, 201). Im Modellexperiment konnte festgestellt werden, daß vorgegebene Pumpförderleistungen mit einer Genauigkeit von ± 10 % der neuen Methode erfaßbar waren. In Tierexperimenten an 6 Hunden konnte eine Korrelation zwischen den Daten, die mit Hilfe dieser Methode und der als Referenz gewählten Cardiogreen-Dilutionsmethode mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9 festgestellt werden.Das dazu benutzte Cardiogreen-Dilutionsverfahren zeigte im Modell eine Fehlerbreite von ± 8 %. Die klinische Brauchbarkeit der Methode wurde an 9 Patienten getestet (siehe Absatz 3.3), bei denen aus diagnostischen Gründen eine Lungenszintigraphie durchgeführt werden mußte. Bei diesen Untersuchungen konnte jedoch keine Simultanmessung durchgeführt werden, da die instrumentellen Voraussetzungen dafür nicht gegeben waren und den Patienten ein invasiver Untersuchungsgang nicht zugemutet werden sollte. Die Herzzeitvolumina lagen jedoch in Bereichen, die bei dem gegebenen Gesundheitszustand der jeweiligen Patienten unter Berücksichtigung der entsprechenden Erfahrungswerte erwartet werden mußten.

Um das Shuntvolumen bei Vorliegen eines intrakardialen Links-Rechts-Shunts quantitativ zu erfassen, wurde zusätzlich eine meßmethodische Erweiterung vorgeschlagen, die die Bestimmung der relativen Shuntmenge ermöglichte[1]. Es handelt sich hierbei um ein sog. Doppelisotopen-Verfahren. Während als erstes Isotop das ^{99m}Tc-Humanserumalbumin-Millimikrospheren, das in der Lunge haften bleibt, appliziert wird, kommt als zweites Isotop eine kleine Menge des streng intravasal verbleibenden Indium-markierten Transferrins zur Anwendung. Die Shunt-bedingte frühe Rezirkulation des zweiten Isotops über den intrakardialen Kurzschluß in die Lunge liefert nach Normierung der Kurven auf das Maximum die Information über den relativen Anteil des Links-Rechts-Shunts am Kleinkörperkreislauf-Minutenvolumen (siehe Absatz 3.4). Ist eine absolute Angabe über das Shunt-Volumen gewünscht, so genügt es, den sog. relativen Shunt-Quotienten mit dem Herzzeitvolumen des Kleinkörperkreislaufs zu multiplizieren, das ja mit der neuen Methode gleichzeitig ermittelt wurde. Zusammen mit der Links-Rechts-Shunt-Messung wurde es zudem möglich, das Großkörperkreislaufminutenvolumen bei Links-Rechts-Shunt-Vitien zu bestimmen. Es resultiert nach Abzug der Links-Rechts-Shunt-Menge vom Kleinkörper-Kreislauf-Minutenvolumen das Großkörperkreislaufminutenvolumen (siehe Absatz 3.4.1). Der besondere Vorzug der entwickelten Methodik liegt darin, daß sie lediglich eine einmalige periphere intravenöse Indikatorapplikation erfordert. Die Untersuchungsdauer beträgt ca. 2 Minuten. Bei Applikation von altersbezogen 0.5 bis 2 mCi eines radioaktiven Indikators

[1] Ein Rechts-Links-Shunt wird bereits durch Ganzkröperszintigraphie während der Herzminutenvolumen-Bestimmung meßbar.

für Neugeborene bis zur Adoleszenz muß jedoch bedacht werden, daß die Ganzkörperstrahlenbelastung (= Gonadenbelastung) für das Neugeborene noch relativ hoch ist. Bei einem 1 Jahr alten Säugling ist die Belastung bereits um etwa den Faktor 4 niedriger; bei einem 5-jährigen Kind kann sie praktisch 3-4 Thoraxröntgenaufnahmen gleich-

Alter (Jahre)	Neugeborene	1	5	10	15 und älter
Dosis 99^m Tc HSA-MM (mCi)	0.5	1	2	2	2
Ganzkörper- und Gonadenexposition (mrad)	100-200*	100	50	40	30
Röntgen-Thorax 2 Ebenen (mrad)	16	20	20	20	20
Herzkatheter (30 min Durchleuchtung) + biplane Serienangiographie (mrad)	5000	4000	6000	9000	9000

*abhängig von der Nierenfunktion

Tabelle 2

gesetzt werden.

Die strengste Indikationsstellung ist also in der Neugeborenen-Zeit vorzunehmen. Die Shunt-Messung bringt nur eine sehr geringe Erhöhung der Strahlenbelastung um ca. 2,5 mrad/m^2 Körperoberfläche mit sich. Es ist jedoch zu erwarten, daß mit der Entwicklung neuer Meßapparaturen und kurzlebigerer Isotopen eine erhebliche Reduzierung der Strahlenbelastung möglich wird.

4.1 Klinische Indikation

Allgemein kann heute gesagt werden, daß die Radiokardiographie eine hilfreiche zusätzliche Methode in der Vorfelddiagnostik ist, parallel zum Elektrokardiogramm, Röntgenbild, Phonokardiogramm, Echokardiogramm etc., sie ersetzt aber die Herzkatheteruntersuchung nicht (46, 47, 129, 130, 133, 184, 185, 187, 195). Herzszintigramme können schonend und schnell angefertigt werden und sind daher für die Paediatrie besonders geeignet. Indiziert ist die Untersuchung vor allem für ambulante Patienten und für Schwerkranke, für die unter Umständen eine wiederholte Katheteruntersuchung zu belastend wäre. Kontroll-Untersuchungen kommen jedoch vor allem vor zur Verlaufsbeobachtung der Shuntgröße bei intrakardialen Kurzschlüssen oder bei postoperativer Überwachung.

Folgende Detailfragen können heute beantwortet werden: Die grobe Erfassung von Lageanomalien der großen Gefäße und Herzabschnitte, die Differentialdiagnose einer röntgenologischen Herzvergrößerung, vor allem bei Perikarderguß oder Herzdilatation. Die Bestimmung der relativen Anteile bei intrakardialen Kurzschlüssen (133, 187, 195). Mit der in dieser Studie vorgeschlagenen neuen Methodik kann eine quantitative Shunt-Diagnostik in absoluten Mengen bei Rechts-Links- und Links-Rechts-Shunt angeborener Vitien vorgenommen werden.

Die Methode kann als gezielte Screening-Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Kinderkardiologischen Ambulanz mit dem Ziel eingesetzt werden, den optimalen Zeitpunkt für eine notwendige Herzkatheteruntersuchung festzulegen. Eine Domäne kann das Verfahren in der prä- und postoperativen Behandlung nach Herzoperation erfahren. Lebenswichtige Herzminutenvolumen-Messungen als Kriterien für Herzleistung und erfolgreiche Medikamentwirkung können in der für diese

Patienten besonders notwendigen, schonenden Weise vorgenommen werden. Schließlich können Restdefekte, die postoperativ erneut zu intrakardialen Shunts führen, aufgedeckt werden.

Die Injektion von mit Isotopen markierten Mikrosphären, die vorübergehend im durchbluteten Gebiet haften bleiben, ist als sog. Perfusions-Lungen-Scan bekannt. Im Rahmen der angeborenen Herzfehler dient diese Untersuchung zunächst zur Erfassung eines Rechts-Links-Shunts, in dem die Mikrosphären, die normalerweise nur in die Lungenkapillaren gelangen, nun direkt die Körperschlagader erreichen. So ergibt sich rein qualitativ die Diagnose eines Rechts-Links-Shunts. Mit Hilfe entsprechender Ganzkörperszintigramme kann auch eine quantitative Bestimmung vorgenommen werden. Schon relativ gut können mit Mikrosphären Anomalien der Lungendurchblutung erfaßt werden, wie z.B. die Funktion einer aortopulmonalen Anastomose oder die verschieden starke Durchblutung von Lungenanteilen (123, 190). Gegenstand klinisch-wissenschaftlichen Interesses ist die Frage, ob szintigraphische Lungendurchblutungsmessungen zur Klärung primär pulmonaler oder primär kardialer Erkrankungen beitragen können. Eine Entscheidungsmöglichkeit dieser Krankheitsbilder könnte eine gute Hilfe bei der Indikation zum Herzkatheter sein.

Werden bei Erwachsenen mit koronaren Herzerkrankungen z.B. minimale Transit(MTT)-Messungen durchgeführt (46), so können ohne weitere Untersuchungsgänge die Daten zur Messung des Herzminutenvolumens verwendet werden.

Nach den großen Fortschritten in der Kinderkardiologie mit Einführung des Herzkatheterismus besteht heute der immer größer werdende Wunsch, möglichst viele der nötigen diagnostischen Informationen auf einem einfacheren, belastungsärmeren und risikofreieren Weg

zu erhalten. Die sog. nicht-invasiven Methoden gewinnen daher an Bedeutung nicht zuletzt dank der Möglichkeit, sie mit Hilfe der anerkannten Methode der Herzkatheteruntersuchung testen zu können. Es bietet sich daher an, in einem größer angelegten Rahmen eine ausgesuchte Population von Kindern während der Herzkatheterisierung simultan radiokardiographisch zu untersuchen. Eine solche Untersuchung wäre die notwendige Basis, um dem in dieser Studie neu entwickelten Verfahren die wünschenswerte klinische Resonanz zu verschaffen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung einer neuen radiokardiographischen, nicht-invasiven Methode zur quantitativen Bestimmung des Herzminutenvolumens beschrieben. Ihr besonderer Vorzug beruhr auf einem neuen Eichverfahren. Die bei nuklearmedizinischen Herzminutenvolumenbestimmungen notwendige, langwierige Messung des totalen Blutvolumens entfällt, da extern ein zur Eichung erforderliches Blutvolumen in der Pulmonalarterie bestimmt wird. Es besteht eine gute Korrelation zur konventionellen Herzminutenvolumenbestimmung mit der Farbstoffdilutionsmethode nach Stewart-Hamilton. Dadurch kann erstmalig die Untersuchungsdauer nach einmaliger peripherer intravenöser Injektion auf ca. 2 Minuten beschränkt werden; dies kommt besonders der Pädiatrie zugute.

Die Auswertung erfolgt durch ein speziell entwickeltes Rechnerprogramm, das nach Eingabe der Originaldaten vollautomatisch die Herzzeitvolumina berechnet. Die dazu notwendigen experimentellen Abhängigkeiten wurden in Modellexperimenten und Tierexperimenten belegt. Die Überprüfung der Methode am Menschen erfolgte durch Auswertung vorandener Lungenszintigramme bei herzgesunden Patienten.

Es wird gezeigt, daß mit der Methode durch Modifikation die quantitative Shunt-Messung in absoluten Zahlen bei angeborenen Herzvitien möglich ist.

6. APPENDIX

Rechnerprogramm. Das hier präsentierte Programm wurde für die Berechnung des Pulmonalarteriendurchmessers und die Bestimmung des Herzminutenvolumens aus den extern ermittelten Daten hergestellt.

Für die Berechnung des Durchmessers wurde in diesem Programm eine Aktivitätsverteilung verwendet, die in einer Horizontalebene auf der Höhe der Pulmonalarterie registriert worden ist[1)] (s. Abs. 2.2.2; 2.2.3; 2.2.4; 2.2.5). Als Datengrundlage für die Berechnung des Herzminutenvolumens wurde die in regelmäßigen Abständen die hier der Pulmonalarterie gemessenen Impulszahlen[1a)] eingegeben (s. Abs. 2.2.6; 3.1.2; 3.2.1).

Außer diesen Größen müssen dem Computer noch folgende Angaben gemacht werden:

1- die Aktivität über der Lunge

2- der Winkel α

3- Abstand der Matrizenpunkte

4- Zeitschritt.

---

1) In dem Beispiel der Programmaussage (S. 109) als "Originaldaten" bezeichnet

1a) Als "Indikator-Dilutionskurve" angegeben.

```
C
C
C
C
C     ****** SUBMIT.MEYER ******
C
C
C
C
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
      DIMENSION X(600),Y(600),XXX(600),YYY(600),
     $AB1(600),AB2(600),YYY3(600),YYYS(600), YH4(600),
     $DS(600),YYY4(600),YSUM(600),XH2(600),YH2(600),
     $XREG(200),YREG(200),ALF(20),AC(20),XMIT(20),ALFH(20),YMAX(20),
     $XM2(20),XSPL(20),XY(20),SSXX(2),AB(2),SBK(600),BBK(600),
     $AKT(600),SIGM(600)
      REAL*8 DY(600)/600*2.D0/,MAT(20,600),MXY(600),INTEG(20),I100
      REAL DUM1/0./,DUM2/0./,YO(600),YA(600),YN(600),TTT(600),Y1(600),
     $R1(2),R2(2),R3(2),R4(2)
      INTEGER ISAM(20),ISORT(20),ANZ,PA,PE,UEBER(20),P,TEXT1(20),
     $TEXT2(20),TEXT3(20),TEXT4(20),TEXT5(20)
      LOGICAL BIT,PLOT,BIT1
      EXTERNAL ADA
      COMMON XMIT,YMAX
C
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     *** EINGABE DATEN ***
C
C     UEBER      : UEBERSCHRIFT VON MAX. 80 STELLEN
C     ANZ        : ANZAHL DER MESSDATEN Y(I)
C     Y(I)       : MESSDATEN ALS FUNKTIONSWERTE IN X(I)
C                  MIT X(1)=0 : X(I)=X(I-1)+FAK38
C     FAK38,PLOT : FAK38 = SCHRITTWEITE   X(I)-X(I-1)
C                  PLOT  = .TRUE.  --> ALLE BILDER WERDEN GEZEICHNET
C                          .FALSE. --> NUR BESTIMMTE BILDER WERDEN
C                                                  GEZEICHNET
C
1111  READ(5,101,END=2222) UEBER
      READ(5,*) ANZ
      READ(5,*) (Y(I),I=1,ANZ)
      READ(5,*) FAK38,PLOT
      WRITE(6,201)UEBER
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     ORIGINAL DATEN XH2(I),YH2(I)
C
      X(1)=0.D0
      XH2(1)=X(1)
      YH2(1)=Y(1)
      WRITE(6,202)
      DO 1 I=2,ANZ
      X(I)=X(I-1)+FAK38
      XH2(I)=X(I)
      YH2(I)=Y(I)
      YA(I)=XH2(I)
1     YN(I)=YH2(I)
C-----------------------------------------------------------------------
      YHS1=0.D0
      DO 2 I=1,ANZ
      YH2(I)=Y(I)
2     YHS1=YHS1+YH2(I)
      YHS2=YHS1*(XH2(2)-XH2(1))
      I22=ANZ
      IAN=4
      AAN=DFLOAT(IAN)
      DIFX=(X(2)-X(1))/AAN
      IAN=IAN-1
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     DATEN INTERPOLATION MIT SPLINE (SM=0)
C
      WRITE(6,203)(X(I),Y(I),I=1,ANZ)
      IA=2
      IE=ANZ+1
      SM=0.D0
      CALL SPLINE(SM,IA,IE,X,Y,DY,YYYS,YYY3,YSUM,DS)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C      MIT SPLINE ERZEUGTE ZWISCHENWERTE
C
      YSMAX=0.D0
      I3=0
      J=ANZ-1
      DO 4 I=1,J
      I3=I3+1
      XXX(I3)=X(I)
      YYY(I3)=YYYS(I)
      YH4(I3)=YYY(I3)
      AB1(I3)=YYY3(I)
      AB2(I3)=2.D0*YSUM(I)
      H=0.D0
      DO 4 K=1,IAN
      I3=I3+1
      H=H+DIFX
      H2=H*H
      H3=H2*H
C
C     INTERPOLIERTE DATEN XXX(I),YYY(I),YH4(I)
C
      XXX(I3)=XXX(I3-1)+DIFX
      YYY(I3)=YYYS(I)+YYY3(I)*H+YSUM(I)*H2+DS(I)*H3
      YH4(I3)=YYY(I3)
      IF (YSMAX .GE. YYY(I3)) GO TO 3
      IXMAX=I3
      YSMAX=YYY(I3)
3     AB1(I3)=YYY3(I)+2.D0*YSUM(I)*H+3.D0*DS(I)*H2
4     AB2(I3)=2.D0*YSUM(I)+6.D0*DS(I)*H
      I3=I3+1
```

```
      XXX(I3)=X(ANZ)
      YYY(I3)=Y(ANZ)
      YH4(I3)=YYY(I3)
      AB1(I3)=YYY3(ANZ)
      AB2(I3)=2.00*YSUM(ANZ)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     YVEROL = ITERATIONSGRENZE
C
      I4=I3
      YVEROL=0.100*YSMAX
      YHS5=0.00
      DO 5 I=1,I3
5     YHS5=YHS5+YYY(I)
      YHS5=YHS5*(XXX(2)-XXX(1))
      DO 6 I=1,ANZ
      YO(I)=X(I)
6     Y1(I)=Y(I)
      IF(.NOT.PLOT) GO TO 10
      CALL KURVEF(YO,Y1,ANZ,2)
      J=ITMAX
      DO 7 I=1,J
7     CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
      DO 8 I=1,I3
      YA(I)=XXX(I)
8     YN(I)=YYY(I)
      CALL KURVEF(YO,Y1,ANZ,2)
      CALL KURVEF(YA,YN,I3,15)
      J=ITMAX+1-2
      DO 9 I=1,J
9     CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
10    PHI=4.00*DATAN(1.00)
      DO 11 I=1,I3
      X(I)=XXX(I)
      Y(I)=YYY(I)
11    YYY4(I)=Y(I)
      IITT=0
      SUMI=0.00
      DO 12  I=1,I3
12    YSUM(I)=0.00
C
C     ITMAX = MAXIMALE ANZAHL DER ITERATIONEN
C
      ITMAX=10
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     *** ITERATIONS ANFANG ***
C
777   ANZ=I3
      IITT=IITT+1
C
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     DATEN GLAETTUNG MIT SPLINE (SM=GLAETTUNGSFAKTOR)
C
      IA=2
      IE=ANZ+1
      SM=10.000*YSMAX
      CALL SPLINE(SM,IA,IE,X,Y,DY,YYYS,AB1,AB2,DS)
      I3=I3-1
      DO 13 I=1,I3
13    AB2(I)=2.00*AB2(I)
C-----------------------------------------------------------------------
      IX=1
      YSMAX2=YYYS(1)
      DO 14 I=2,I3
      IF (YSMAX2.GE.YYYS(I)) GO TO 14 -
      IX=I
      YSMAX2=YYYS(I)
14    CONTINUE
      XSMAX2=XXX(IX)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     BEDINGUNG FUER ITERATIONSENDE
C
      IF (YSMAX2.LT.YVEROL.OR.IITT.GT.ITMAX) GO TO  888
C
C-----------------------------------------------------------------------
      IF(.NOT.PLOT) GO TO 19
      DO 15 I=1,I3
      YA(I)=XXX(I)
      YN(I)=Y(I)
15    Y1(I)=YYYS(I)
      CALL KURVEF(YA,YN,I3,2)
      CALL KURVEF(YA,Y1,I3,15)
      J=ITMAX+1-2
      DO 16 I=1,J
16    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
      DO 17 I=1,I3
      YN(I)=AB1(I)
17    Y1(I)=AB2(I)
      CALL KURVEF(YA,YN,I3,2)
      CALL KURVEF(YA,Y1,I3,15)
      J=ITMAX+1-2
      DO 18 I=1,J
18    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     BESTIMMUNG DER EXTREMWERTE DER ERSTEN- UND ZWEITEN- ABLEITUNG
C
19    IX1=IX+1
      DO 20 I=1,IX
      J=IX1-I
      IF (AB1(J) .GT. AB1(J-1)) GO TO 21
20    CONTINUE
21    MA1=J
      DO  22 I=IX,I3
      IF (AB1(I) .LT. AB1(I+1)) GO TO 23
22    CONTINUE
23    MI1=I
```

```
      MAX1=AB1(MA1)
      MIN1=AB1(MI1)
      I1=MA1+1
      DO 24 I=1,MA1
      J=I1-I
      IF (AB2(J).GT.AB2(J-1)) GO TO 25
24    CONTINUE
25    MA22=J
      DO 26 I=MI1,I3
      IF (AB2(I) .GT. AB2(I+1)) GO TO 27
26    CONTINUE
27    MA2=I
C
C     MA1,MI1  = INDEX DER EXTREMWERTE DER ERSTEN  ABLEITUNG
C     MA22,MA2 = INDEX DER EXTREMWERTE DER ZWEITEN ABLEITUNG
C
      MM1=MIN(MA2,MA22)
      MM2=MAX(MA2,MA22)
C-----------------------------------------------------------------------
      YSMAX=0.DO
      SUXY=0.DO
      SUY=0.DO
      DO 28 I=MM1,MM2
      SUXY=SUXY+XXX(I)*YYYS(I)
      SUY=SUY+YYYS(I)
      IF (YSMAX.GT.YYY4(I)) GO TO 28
      IPS=I
      YSMAX=YYY4(I)
28    CONTINUE
      XSMAX=XXX(IPS)
      XSS=SUXY/SUY
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     BESTIMMUNG DER STREUUNG
C
      SX1MA1=(XXX(MA1)-XSMAX2)/DSQRT(2DO*DLOG(YSMAX2/YYYS(MA1)))
      SX1MI1=(XXX(MI1)-XSMAX2)/DSQRT(2DO*DLOG(YSMAX2/YYYS(MI1)))
      SX2MM1=(XXX(MM1)-XSMAX2)/DSQRT(2DO*DLOG(YSMAX2/YYYS(MM1)))
      SX2MM2=(XXX(MM2)-XSMAX2)/DSQRT(2DO*DLOG(YSMAX2/YYYS(MM2)))
      SSXX(1)=SX1MA1
      SSXX(2)=SX2MM1
      IF (SX1MA1.LT.SX1MI1) SSXX(1)=SX1MI1
      IF (SX2MM1.LT.SX2MM2) SSXX(2)=SX2MM2
      JJ=1
      IF (SSXX(2).GT.SSXX(1)) JJ=2
      SX=SSXX(JJ)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C      STARTPARAMETER FUER UNTERPROGRAMM GOLUB :
C           XMIT(I) = MITTELWERT
C           ALFH(I) = STREUUNG
C
      XMIT(IITT)=XSMAX
      ALFH(IITT)=SX
      INTEG(IITT)=YSMAX*1.1DO*(SX*DSQRT(2DO*PHI))
      XM2(IITT)=2.DO**XSS
      YMAX(IITT)=YSMAX
      XSPL(IITT)=XSMAX2
      SUMI=SUMI+INTEG(IITT)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     KURVEN ANPASSUNG MIT GAUSS
C
      DO 29 I=1,I3
      XI1=XXX(I)-XSMAX2
      DS(I)=DEXP(-(XI1*XI1)/(2DO*SX*SX))*YSMAX
      MAT(IITT,I)=DS(I)
      YYY3(I)=DS(I)*1.1DO
      YSUM(I)=YSUM(I)+DS(I)
      AB1(I)=YYY4(I)-YYY3(I)
      IF (AB1(I).LT.0.DO) AB1(I)=0.DO
29    CONTINUE
C-----------------------------------------------------------------------
      IF(.NOT.PLOT) GO TO 32
      DO 30 I=1,I3
      YA(I)=X(I)
      YO(I)=Y(I)
      Y1(I)=YYYS(I)
30    YN(I)=DS(I)
      CALL KURVEF(YA,YO,I3,2)
      CALL KURVEF(YA,Y1,I3,15)
      CALL KURVEF(YA,YN,I3,15)
      J=ITMAX+1-3
      DO 31 I=1,J
31    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C-----------------------------------------------------------------------
32    DO 33 I=1,I3
      X(I)=XXX(I)
      Y(I)=AB1(I)
      YYY(I)=Y(I)
33    YYY4(I)=YYY(I)
C-----------------------------------------------------------------------
      IXMAX=1
      YSMAX=YYY4(1)
      DO 34 I=2,I3
      IF (YSMAX.GE.YYY4(I)) GO TO 34
      IXMAX=I
      YSMAX=YYY4(I)
34    CONTINUE
      ISAM(IITT)=I3
      YSMAX=YSMAX*1.1DO
      GO TO 777
888   IITT=IITT-1
C
C
C     *** ITERATIONS ENDE ***
C
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     EINGABE DATEN FUER UNTERPROGRAMM GOLUB
```

```
C
      N=IITT
      M=I4
      KG=IITT=2
      NCFUN=0
      P=IITT=2
      DO 35 I=1,I4
      X(I)=XXX(I)
35    Y(I)=YH4(I)
      J=0
      DO 36 I=1,N
      J=J+1
      ALF(J)=XMIT(I)
      J=J+1
36    ALF(J)=ALFH(I)
      DO 38 I=1,M
      SUM=0.DO
      DO 37 J=1,N
37    SUM=SUM+YMAX(J)*DEXP(-(X(I)-XMIT(J))**2/(2.DO*ALFH(J)*ALFH(J)))
      TTT(I)=X(I)
      YO(I)=Y(I)
38    YA(I)=SUM
C---------------------------------------------------------------------
C
C     1.BILD : ANPASSUNG MIT SUMME GAUSS'SCHE VERTEILUNGEN
C
      CALL KURVEF(TTT,YO,M,1)
      DO 39 I=1,N
39    CALL KURVEF(TTT,YA,M,15)
      JJT=ITMAX-N
      IF(JJT.EQ.0) GO TO 41
      DO 40 I=1,JJT
40    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C---------------------------------------------------------------------
C
C     2.BILD : APPROXIMIERTE GAUSS'SCHE VERTEILUNGEN
C
41    DO 43 J=1,N
      DO 42 I=1,M
      SUM=YMAX(J)*DEXP(-(X(I)-XMIT(J))**2/(2.DO*ALFH(J)*ALFH(J)))
42    Y1(I)=SUM
43    CALL KURVEF(TTT,Y1,M,15)
      CALL KURVEF(TTT,YO,M,1)
      IF (JJT.EQ.0) GO TO 45
      DO 44 J=1,JJT
44    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C---------------------------------------------------------------------
C
C
C ******* START OF GOLUB-PEREYRA NONLINEAR LEAST SQUARES ROUTINE *******
C                              JULY 5. 1974
C
C     THE FOLLOWING IS A SET OF DRIVER PROGRAMS, SUBPROGRAMS, AND DATA
C     FOR THE GOLUB-PEREYRA SUBROUTINE TO COMPUTE A NONLINEAR LEAST
C     SQUARES FIT TO A FUNCTION WHICH IS A LINEAR COMBINATION OF
C     NONLINEAR FUNCTIONS (E.G., A SUM OF EXPONENTIALS).
C     THE ROUTINE ITSELF (TOGETHER WITH EXPLANATIONS OF VARIABLES)
C     BEGINS AT 'SUBROUTINE VARPRO' BELOW.
C
C                  DRIVER PROGRAMS FOR TEST OF GOLUB-PEREYRA NONLINEAR
C                  LEAST SQUARES ROUTINE
C
C
45    CALL VARPRO (N,M,KG,NCFUN,P,Y,X,ALF,AC,ADA)
C
      J=0
      DO 46 I=1,N
      J=J+1
      XMIT(I)=ALF(J)
      J=J+1
46    ALF(I)=ALF(J)
      DO 48 I=1,M
      SUM=0.DO
      DO 47 J=1,N
47    SUM=SUM+AC(J)*DEXP(-(X(I)-XMIT(J))**2/(2.DO*ALF(J)*ALF(J)))
48    YN(I)=SUM
C---------------------------------------------------------------------
C
C     3.BILD : OPTIMIERTE ANPASSUNG MIT SUMME GAUSS'SCHE
C              VERTEILUNGEN
C
      CALL KURVEF(TTT,YO,M,1)
      DO 49 I=1,N
49    CALL KURVEF(TTT,YN,M,15)
      IF(JJT.EQ.0) GO TO 51
      DO 50 I=1,JJT
50    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C---------------------------------------------------------------------
C
C     4.BILD : OPTIMIERTE APPROXIMIERTE GAUSS'SCHE
C              VERTEILUNGEN
C
51    DO 53 J=1,N
      DO 52 I=1,M
      SUM=AC(J)*DEXP(-(X(I)-XMIT(J))**2/(2.DO*ALF(J)*ALF(J)))
52    Y1(I)=SUM
53    CALL KURVEF(TTT,Y1,M,15)
      CALL KURVEF(TTT,YO,M,1)
      IF(JJT.EQ.0) GO TO 55
      DO 54 I=1,JJT
54    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C---------------------------------------------------------------------
C
C     5.BILD
C
55    DO 57 J=1,N
      DO 56 I=1,M
      SUM=YMAX(J)*DEXP(-(X(I)-XMIT(J))**2/(2.DO*ALF(J)*ALF(J)))
56    Y1(I)=SUM
57    CALL KURVEF(TTT,Y1,M,15)
```

```
      CALL KURVEF(TTT,YO,M,1)
      IF (JJT.EQ.0) GO TO 59
      DO 58 I=1,JJT
58    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
C
C-----------------------------------------------------------------------
C
59    N=IITT
      SCH=TTT(2)-TTT(1)
      NREST=1
      YSMAX=AC(1)
      DO 60 I=2,N
      IF(YSMAX.GE.AC(I)) GO TO 60
      NREST=I
      YSMAX=AC(I)
60    CONTINUE
C
      YSMAX=0.D0
      DO 62 J=1,I4
      SUM=0.D0
      DO 61 I=1,N
      IF(I.EQ.NREST) GO TO 61
      SUM=SUM+AC(I)*DEXP(-(X(J)-XMIT(I))**2/(2.D0*ALF(I)*ALF(I)))
61    CONTINUE
      YYY(J)=Y(J)-SUM
      IF(YYY(J).LT.0.D0) YYY(J)=0.D0
62    IF(YSMAX.LT.YYY(J)) YSMAX=YYY(J)
C
      DO 63 J=1,I4
      YYYS(J)=YSMAX*DEXP(-(X(J)-XMIT(NREST))**2/(2.D0*ALF(NREST)*
     $ALF(NREST)))
      YA(J)=X(J)
      YN(J)=YYYS(J)
63    YO(J)=YYY(J)
C-----------------------------------------------------------------------
C
C     6.BILD : ISOLIERTE PULMONAL ARTERIE DARSTELLUNG
C
      CALL KURVEF(YA,YN,I4,15)
      CALL KURVEF(YA,YO,I4,1)
      JJT=ITMAX-1
      IF(JJT.EQ.0) GO TO 65
      DO 64 I=1,JJT
64    CALL KURVEF(DUM1,DUM2,1,1)
65    CONTINUE
      XS=XMIT(NREST)
      YS=YSMAX
C
      F2=0.D0
      DO 66 I=1,I4
66    F2=F2+YYYS(I)
      F2=F2*SCH
C
      READ(5,*) GA
      READ(5,*) ABS
      READ(5,*) ZS
      READ(5,*) ANZ
      READ(5,*) (YSUM(I),I=1,ANZ)
      READ(5,*) WMAX,WMIN
C
      WRITE(6,211) GA,ABS,ZS,(YSUM(I),I=1,ANZ)
      SUMA=0.D0
      DO 67 I=1,ANZ
67    SUMA=SUMA+YSUM(I)
      SS=-0.404+1.567*ALF(NREST)-0.173*ALF(NREST)*ALF(NREST)
C
      SUMC=SUMA/(PHI*SS*SS)*ABS*1.D0
      SUMB=GA*1.D0D/SUMC
210   FORMAT(/// ' PA RADIUS    =',F11.4 // ' ZEIT VOLUMEN ='
     $,F13.4,' ML/MIN.')
      SS=SS*DCOS(PHI*5./18.)
      SUMC=SUMA/(PHI*SS*SS)*ABS*1.D0
      SUMB=GA*1.D0D/SUMC
      WRITE(6,210) SS,SUMB
C
      GO TO 1111
2222  STOP
C
101   FORMAT(20A4)
201   FORMAT('1'///,T2,20A4,//)
202   FORMAT(' '//)
203   FORMAT(' ','ORIGINAL DATEN '/,T2,14(1H-),// (2E20.7))
207   FORMAT(' ',///E14.7,5X,E14.7)
211   FORMAT('1'/// ' IMPULSZAHL UEBER DER LUNGE  IPM =',F11.3
     $         // ' ABSTAND DER MATRIZEN PUNKTE IN CM =',F7.3
     $         // ' ZEITSCHRITT ',F4.1
     $         // ' INDIKATOR DILUTIONSKURVE' //7(F9.2,2X))
      END
C
C
C
C
      SUBROUTINE ADA(N,M,KO,A,E,T,ALF,ISEL)
C
C     ..................................................................
C
C***
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
      DIMENSION A(600,100),ALF(KO),T(M),XMIT(20),YMAX(20)
      INTEGER E(20,KO)
      COMMON XMIT,YMAX
C
      IF (ISEL.EQ.1) GO TO 16
C
      JJ=-1
      DO 10 J=1,N
      JJ=JJ+2
      JJ1=JJ+1
      DO 10 I=1,M
   10 A(I,J)=DEXP(-(T(I)-ALF(JJ))**2/(2.D0*ALF(JJ1)*ALF(JJ1)))
```

```
      IF (ISEL.EQ.-1) GO TO 25
C
      DO 51 J=1,KG
      DO 51 I=1,N
51    E(I,J)=0
      J=0
      DO 511 I=1,N
      J=J+1
      E(I,J)=1
      J=J+1
511   E(I,J)=1
C
C        COMPUTE DERIVATIVES. KNOWING FUNCTIONS PHI
C
      J1=-1
      JA=0
      JJ=N
      DO 15 J=1,N
      JJ=JJ+2
      JJ1=JJ+1
      JA=JA+1
      J1=J1+2
      J2=J1+1
      DO 14 I=1,M
      A(I,JJ)=A(I,JA)*(T(I)-ALF(J1))/(ALF(J2)*ALF(J2))
14    A(I,JJ1)=A(I,JA)*(T(I)-ALF(J1))**2/(ALF(J2)**3)
15    CONTINUE
      GO TO 25
C
C                    ISEL = 1. COMPUTE DERIVATIVES DPHI(I) / DALF(J)
C
C16    WRITE(6,833)ISEL
16    CONTINUE
833   FORMAT(1HO,'  ISEL=',I3)
      J1=-1
      JA=0
      JJ=N
      DO 159 J=1,N
      JJ=JJ+2
      JJ1=JJ+1
      JA=JA+1
      J1=J1+2
      J2=J1+1
      DO 149 I=1,M
      A(I,JJ)=A(I,JA)*(T(I)-ALF(J1))/(ALF(J2)*ALF(J2))
149   A(I,JJ1)=A(I,JA)*(T(I)-ALF(J1))**2/(ALF(J2)**3)
159   CONTINUE
   25 RETURN
C
C
C                    END OF DRIVER PROGRAMS
C
C     ------------------------------------------------------------------
      END
C
C
      SUBROUTINE VARPRO(N,M,KG,NCFUN,P,Y,T,ALF,AC,ADA)
C
C        GIVEN M PAIRS OF DATA (T(I), Y(I)), COMPUTE A LEAST SQUARES FIT
C        TO A FUNCTION ETA WHICH IS A LINEAR COMBINATION
C
C                                    N
C                ETA(AC, ALF; T)  =  SUM   AC   * PHI (ALF; T)
C                                    J=1     J       J
C
C        OF NONLINEAR FUNCTIONS PHI (E.G., A SUM OF EXPONENTIALS).
C
C        DESCRIPTION OF PARAMETERS
C
C           N       NUMBER OF FUNCTIONS PHI(J).
C           M       NUMBER OF OBSERVATIONS. IT IS ASSUMED THAT M IS
C                   GREATER THAN N.
C           KG      NUMBER OF NON LINEAR PARAMETERS ALF.
C           NCFUN   NUMBER OF 'CONSTANT' FUNCTIONS. I.E., FUNCTIONS
C                   PHI(J) WHICH DO NOT DEPEND UPON ANY NONLINEAR
C                   PARAMETERS ALF. THEY SHOULD APPEAR FIRST.
C           T       M-VECTOR OF VALUES OF INDEPENDENT VARIABLE (SAMPLE
C                   POINTS). THIS ASSUMES ETA DEPENDS ON ONLY ONE INDE-
C                   PENDENT VARIABLE. FOR GENERALIZATION, SEE BELOW.
C           Y       M-VECTOR OF OBSERVATIONS, ONE FOR EACH T(I).
C           ALF     KG-VECTOR OF ESTIMATES OF NONLINEAR PARAMETERS
C                   (INPUT). ON OUTPUT IT WILL CONTAIN OPTIMAL VALUES OF
C                   THE NONLINEAR PARAMETERS.
C           AC      N-VECTOR OF LINEAR PARAMETERS (OUTPUT ONLY).
C           E       N X KG INTEGER INCIDENCE MATRIX. E(J, K) = 1 IF
C                   NON-LINEAR PARAMETER ALF(K) APPEARS IN THE J-TH
C                   FUNCTION PHI(J). OTHERWISE E(J,K) = 0.
C           P       NUMBER OF ONES IN THE MATRIX E. THIS IS THE NUMBER OF
C                   NON-VANISHING PARTIAL DERIVATIVES D PHI(J)/D ALF(K).
C                   NOTE P IS ALWAYS GREATER THAN OR EQUAL TO KG.
C           A       (M + KG) X (N+P+2) MATRIX. SEE BELOW.
C
C        SUBROUTINES REQUIRED
C
C        TWO SUBROUTINES, OPA AND SOLVE, ARE PROVIDED. IN ADDITION,
C        THE USER MUST PROVIDE A SUBROUTINE (CORRESPONDING TO THE
C        ARGUMENT ADA) WHICH, GIVEN ALF, WILL EVALUATE THE FUNCTIONS
C        PHI(J) AND THEIR PARTIAL DERIVATIVES D PHI(J)/D ALF(K), AT THE
C        SAMPLE POINTS T(I). THIS ROUTINE MUST BE DECLARED 'EXTERNAL'
C        IN THE CALLING PROGRAM. ITS CALLING SEQUENCE IS
C
C                   SUBROUTINE ADA (N, M, KG, A, E, T, ALF, ISEL)
C
C        A STUDY OF THE EXAMPLE SUBROUTINE 'ADA' ATTACHED WILL MAKE
C        THE FOLLOWING DISCUSSION MORE UNDERSTANDABLE.
C
C        THE VECTOR SAMPLED FUNCTIONS PHI(J) SHOULD BE STORED IN THE
C        FIRST M ROWS AND FIRST N COLUMNS OF THE MATRIX A, I.E., A(I,J)
C        SHOULD CONTAIN PHI(J, ALF; T(I)),I=1, .... M;J = 1,....,N.
C        THE (N+1)-ST COLUMN OF A IS RESERVED FOR WORK SPACE. THE COLUMN
```

```
C       M-VECTORS OF NONZERO PARTIAL DERIVATIVES D PHI(J) / D ALF(K)
C       SHOULD BE STORED SEQUENTIALLY IN THE MATRIX A IN COLUMNS
C       N+2 THROUGH N+P+1. THE ORDER IS SUCH THAT COLUMNS REPRESENTING
C       DERIVATIVES WITH RESPECT TO THE SAME ALF(K) ARE ADJACENT.
C       USING THE MATRIX E. THE DERIVATIVE STORAGE CAN BE EXPLAINED AS
C       FOLLOWS:
C
C                 ICOL = N + 1
C                 DO 12 K = 1 , KG
C                    DO 10 J = 1, M
C                       IF (E(J,K).EQ.0) GO TO 10
C                       ICOL = ICOL + 1
C                       DO 8 I = 1, M
C              8           A(I,ICOL) '=' D PHI(J)/ D ALF(K) (T(I))
C             10        CONTINUE
C             12     CONTINUE
C
C       THE CODING OF AOA SHOULD BE ARRANGED SO THAT:
C
C       ISEL = -1 MEANS COMPUTE ONLY THE NONCONSTANT FUNCTIONS PHI
C            =  1 MEANS COMPUTE ONLY THE DERIVATIVES
C            =  0 (WHICH OCCURS THE FIRST TIME AOA IS CALLED) MEANS:
C                 1. COMPUTE NONCONSTANT PHI'S AND PARTIAL DERIVATIVES.
C                 2. FILL IN THE INCIDENCE MATRIX E
C                 3. STORE ANY CONSTANT PHI'S IN A
C
C       RESTRICTIONS
C
C       IT IS ASSUMED THAT THE MATRIX PHI(J, ALF; T(I))
C       HAS FULL COLUMN RANK. THIS MEANS THAT THE FIRST N COLUMNS OF
C       THE MATRIX A MUST BE LINEARLY INDEPENDENT. A VIOLATION OF THIS
C       CONDITION RESULTS IN VARPRO BLOWING UP WHILE B IS BEING
C       REDUCED TO TRIANGULAR FORM. SOMETIMES THIS CAN BE CURED BY
C       CHANGING THE STARTING GUESSES FOR THE NONLINEAR PARAMETERS ALF.
C
C       THE DIMENSIONS OF THE ARRAYS ARE CURRENTLY SET FOR MAXIMA OF
C       M + KG = 50, N = 8, KG = 12, N + P + 2 = 25. FOR LARGER SIZES,
C       THE ARRAYS IN VARPRO, OPA, SOLVE, AND AOA MUST BE CHANGED.
C       DATA PLACED IN ARRAY A IS OVERWRITTEN ('DESTROYED'). DATA
C       PLACED IN ARRAYS T AND Y IS LEFT INTACT.
C
C       THIS ROUTINE WAS WRITTEN FOR IBM MACHINES, AND HENCE USES
C       SO-CALLED DOUBLE PRECISION THROUGHOUT. IT HAS ALSO BEEN RUN
C       ON THE CDC-7600. ALTHOUGH DOUBLE PRECISION IS CERTAINLY NOT
C       NECESSARY ON THAT MACHINE, USING IT MAKES CHANGING THE PROGRAM
C       RELATIVELY EASY. MACHINE-DEPENDENT STATEMENTS ARE MARKED WITH
C       '***'. IN ADDITION, THE OUTPUT UNITS FOR THE 'WRITE'
C       STATEMENTS MAY HAVE TO BE CHANGED.
C
C       GENERALIZATION
C
C       THE ROUTINE CAN EASILY BE MODIFIED TO HANDLE AN ETA WHICH
C       DEPENDS ON MORE THAN ONE INDEPENDENT VARIABLE T. THIS IS BE-
C       CAUSE T IS USED ONLY IN SUBROUTINE AOA. IF THERE ARE V INDE-
C       PENDENT VARIABLES, DO THE FOLLOWING:
C          1. CHANGE ALL 'T' DECLARATIONS IN ALL SUBROUTINES SO THAT T
C             IS AN M X V MATRIX.
C          2. ALL Y'S, PHI'S, AND DERIVATIVES ARE PLACED IN COLUMNS
C             OF LENGTH M IN AOA AS BEFORE. THE ONLY DIFFERENCE IS
C             THAT NOW A(I,J) = A FUNCTION OF T(I,1), ..., T(I,V)
C             INSTEAD OF T(I).
C
C       ALGORITHM
C
C       MINIMIZATION BY OSBORNE-MARQUARDT ALGORITHM (OR GAUSS-NEWTON
C       WITH STEP CONTROL BY MAKING THE SMALL CHANGES INDICATED IN THE
C       SIXTH LINE AFTER INSTRUCTION LABELED 2. AND AFTER LABEL 73).
C       A DESCRIPTION CAN BE FOUND IN REFS. (2) OR (3), AND A FLOW
C       CHART IN (2), P. 22.
C
C       FOR REFERENCE, SEE
C       1. GENE H. GOLUB AND V. PEREYRA, 'THE DIFFERENTIATION OF
C          PSEUDO-INVERSES AND NONLINEAR LEAST SQUARES PROBLEMS WHOSE
C          VARIABLES SEPARATE.' SIAM J. NUMER. ANAL. 10, 413-432
C          (1973).
C       2. ------, SAME TITLE, STANFORD C.S. REPORT 72-261, FEB. 1972.
C       3. JENNINGS AND OSBORNE, 'APPLICATIONS OF ORTHOGONAL MATRIX
C          TRANSFORMATIONS TO THE SOLUTION OF SYSTEMS OF LINEAR AND
C          NONLINEAR EQUATIONS.' AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY COM-
C          PUTER CENTRE TECH. REPORT NO. 37 (1970).
C       4. CLEVE B. MOLER, MATRIX EIGENVALUE AND LEAST SQUARES COMPU-
C          TATIONS, CLASS NOTES, STANFORD UNIV. COMPUTER SCIENCE
C          DEPT., MARCH, 1973.
C
C       REVISED AND REWRITTEN BY
C                           JOHN BOLSTAD
C                           COMPUTER SCIENCE DEPT., SERRA HOUSE
C                           STANFORD UNIVERSITY
C                           AUGUST, 1974
C
C       ..................................................................
C
C***       IBM DEPENDENT CODE -- IMPLICIT DOUBLE PRECISION DECLARATION
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
C
      COMMON /VARDPA/ NP1,B1,BKG,BKGP1,A(600,100)
      DIMENSION DR(20,20),ZPR(600),DEL(20),ALF1(20),ALF(KG),AC(N),
     *Y(M),T(M)
      INTEGER P,B1,BK,BKP1,BKG,BKGP1
      EXTERNAL AOA
C
C                   THE FOLLOWING THREE PARAMETERS ARE USED IN THE
C                   CONVERGENCE TEST (BETWEEN INSTRUCTIONS NUMBER 85 AND
C                   95): EPS1 IS A RELATIVE TOLERANCE FOR THE SIZE OF THE
C                   CORRECTION. EPS2 IS A RELATIVE TOLERANCE FOR THE
C                   DIFFERENCE BETWEEN TWO CONSECUTIVE RESIDUALS.
C                   ITMAX IS THE MAXIMUM NUMBER OF FUNCTION AND
C                   DERIVATIVE EVALUATIONS ALLOWED.
C
      TT=1.D0
```

```
      ISEL=0
      ITER=0
      ITMAX=50
      EPS1=100-4
      EPS2=500-6
      NP1=N+1
      B1=N+2
      BKG=N+KG+1
      BKGP1=BKG+1
      DO 1 I=1,M
    1 A(I,NP1)=Y(I)
C
    2 CALL OPA(N,M,KG,NCFUN,P,ISEL,R,T,ALF,ADA)
C     IF (ITER.EQ.0) WRITE(6,104) ITER,R
      IC=0
      IF(ITER.GT.0) GO TO 5
      XNU=0.00
C
C     ...   IF GAUSS-NEWTON IS DESIRED REMOVE THE NEXT 4 STATEMENTS (SEE
C           ALSO LABEL 73).
C
      DO 4 I=1,M
      DO 4 J=B1,BKG
    4 XNU=XNU+A(I,J)**2
      XNU=DSQRT(XNU/(M-KG))
C     WRITE(6,105) XNU
C
C                   ALL MATRIX OPERATIONS IN THIS SUBROUTINE ARE
C                   PERFORMED ON AN (AUGMENTED) (M+KG) X KG DERIVATIVE
C                   MATRIX
C
C                             D R (ALF)
C
C                              2
C              B   =    ---------
C                         XNU*I
C
C        WHERE DR(2) (ALF) IS THE M X KG JACOBIAN OF THE RESIDUAL
C        VECTOR FUNCTION (I - PHI * PHI(+)) * Y. AND  I IS A KG X KG
C        IDENTITY MATRIX. THIS MATRIX IS STORED IN COLUMNS N+2
C        (= B1) TO N + KG + 1 (= BKG) OF THE MATRIX A. THE RESIDUAL
C        VECTOR IS STORED IN COLUMN N + KG + 2 (=BKGP1) OF THE MATRIX A
C
C        STAGE 1: HOUSEHOLDER REDUCTION OF UPPER M X KG PART
C        TO UPPER TRIANGULAR FORM (AS IN REF. (2), P. 18). RESIDUAL
C        IS SIMULTANEOUSLY TRANSFORMED. CODING DETAILS FOLLOW REF.
C        (4), P. 4.14 -- FIND REFLECTION I - U * U(T) / BETA WHICH
C        ZEROES B(I,K), I=K+1, .... M.
C
    5 DO 30 K=1,KG
      BK=K+NP1
      ALPHA=0.00
      DO 11 I=K,M
   11 ALPHA=ALPHA+A(I,BK)**2
      ALPHA=DSIGN(DSQRT(ALPHA),A(K,BK))
      U=A(K,BK)+ALPHA
      BETA=ALPHA*U
      A(K,BK)=-ALPHA
      IF(BETA.NE.0.00) GO TO 13
C     WRITE(6,201)
      GO TO 30
C
C                   APPLY REFLECTIONS TO REMAINING COLUMNS OF B AND
C                   TO RESIDUAL VECTOR
C
   13 KP1=K+1
      BKP1=BK+1
      DO 25 J=BKP1,BKGP1
      ACUM=U*A(K,J)
      DO 20 I=KP1,M
   20 ACUM=ACUM+A(I,BK)*A(I,J)
      ACUM=ACUM/BETA
      A(K,J)=A(K,J)-U*ACUM
      DO 25 I=KP1,M
   25 A(I,J)=A(I,J)-A(I,BK)*ACUM
   30 CONTINUE
C
C                   SAVE TRIANGULAR FORM AND Z'.
C
      DO 40 I=1,KG
      DO 40 J=I,KG
   40 DR(I,J)=A(I,J+NP1)
      DO 41 I=1,M
   41 ZPR(I)=A(I,BKGP1)
C
C        STAGE 2: SPECIAL HOUSEHOLDER REDUCTION OF ENTIRE (M+KG) X KG
C        MATRIX TO UPPER TRIANGULAR FORM. ALSO TRANSFORM RESIDUAL.
C        DETAILS IN (2), PP. 19-20.
C
C
   43 IF (XNU.EQ.0.00) GO TO 60
      DO 57 K=1,KG
      BK=K+NP1
      BKP1=BK+1
      MPK=M+K
      A(MPK,BK)=XNU
      DO 44 J=BKP1,BKGP1
   44 A(MPK,J)=0.00
      ALPHA=A(K,BK)**2
      DO 51 J=1,K
   51 ALPHA=ALPHA+A(J+M,BK)**2
      ALPHA=DSIGN(DSQRT(ALPHA),A(K,BK))
      U=A(K,BK)+ALPHA
      BETA=ALPHA*U
      A(K,BK)=-ALPHA
      DO 56 J=BKP1,BKGP1
      ACUM=U*A(K,J)
      IF(K.EQ.1) GOTO 55
      KM1=K-1
      DO 53 I=1,KM1
```

```
      IM=I+M
   53 ACUM=ACUM+A(IM,BK)*A(IM,J)
   55 ACUM=ACUM/BETA
      A(K,J)=A(K,J)-U*ACUM
      DO 56 I=1,K
      IM=I+M
   56 A(IM,J)=A(IM,J)-A(IM,BK)*ACUM
   57 CONTINUE
C
C                    SOLVE FOR DELTA-ALF
C
   60 KGP1=KG+1
      DEL(KG)=A(KG,BKGP1)/A(KG,BKG)
      ALF1(KG)=ALF(KG)+DEL(KG)
      IF(KG.EQ.1) GOTO 68
      DO 65 I=2,KG
      K=KGP1-I
      KP1=K+1
      ACUM=A(K,BKGP1)
      DO 62 J=KP1,KG
   62 ACUM=ACUM-A(K,J+NP1)*DEL(J)
      DEL(K)=ACUM/A(K,NP1+K)
   65 ALF1(K)=ALF(K)+DEL(K)
C
C                    GET NEW RESIDUAL.
C
   68 ITER=ITER+1
C     WRITE(6,103) ITER
C     WRITE(6,216)(ALF1(K),K=1,KG)
      IF(ITER.GT.ITMAX) GOTO 95
      DO 70 I=1,M
   70 A(I,NP1)=Y(I)
      CALL DPA(N,M,KG,NCFUN,P,-1,R1,T,ALF1,ADA)
      IC=IC+1
C     WRITE(6,107) IC,R1
      IF(R1.LT.R) GOTO 83
C
C     IF GAUSS-NEWTON IS DESIRED REMOVE THE C FROM THE NEXT 6
C     STATEMENTS
C
C     IF(XNU) 77,73,77
C  73 TT=0.5D0*TT
C     IF(TT.LT.5.D-4) GOTO 95
C     DO 75 K=1,KG
C  75 ALF1(K)=ALF(K)+TT*DEL(K)
C     GOTO 68
C
   77 XNU=1.5D0*XNU
C     WRITE (6,106) XNU
C
C                    RETRIEVE TRIANGULAR FORM OF FIRST PHASE.
C
      DO 80 I=1,KG
      DO 80 J=I,KG
   80 A(I,J+NP1)=QR(I,J)
      DO 82 I=1,M
   82 A(I,BKGP1)=ZPR(I)
      GOTO 43
C
   83 EPS=R-R1
      R=R1
      ACC=0.D0
      DAC=0.D0
      DO 85 K=1,KG
      ALF(K)=ALF1(K)
      ACC=ACC+ALF(K)**2
   85 DAC=DAC+DEL(K)**2
C
C                    IF IC IS GREATER THAN 1 THEN NU HAS BEEN INCREASED
C                    DURING THIS ITERATION.
C
      IF(IC.EQ.1) XNU=0.5D0*XNU
C     WRITE(6,200) IC,XNU
      ACC=DSQRT(ACC)
      DAC=DSQRT(DAC)
      AC1=DAC/ACC
C     WRITE(6,108) AC1
      IF(DAC.LE.ACC*EPS1 .AND. EPS.LE.R*EPS2) GOTO 95
      ISEL=1
      GOTO 2
C
C                    FINALLY,DETERMINE LINEAR PARAMETERS
C
   95 CALL SOLVE(AC,N)
C     WRITE(6,209)
C     WRITE(6,210)(AC(J),J=1,N)
C     WRITE(6,215)(ALF(K),K=1,KG)
C     WRITE(6,209)
      RETURN
C
  103 FORMAT(1HO,'   ITER=',I3,'        PARAMETERS')
  104 FORMAT(1HO,'  RESIDUAL',D15.7)
  105 FORMAT(1HO,'  NU=',D15.7)
  106 FORMAT(1HO,'  NU  WAS INCREASED TO',D15.7)
  107 FORMAT(1HO,I5,'  NEW RESIDUAL',D15.7)
  108 FORMAT(1HO,'  THE NORM OF THE RELATIVE CORRECTION IS=',D15.3)
  200 FORMAT(1HO,I5,'  NU IS',D15.7)
  201 FORMAT(' ----- DANGER, COLUMNS OF PHI ARE LINEARLY DEPENDENT.-')
  209 FORMAT(1HO,50(1H'))
  210 FORMAT(1HO,'   WEIGHTS'//(4D15.7))
  215 FORMAT(1HO,'   NONLINEAR PARAMETERS'//(4D15.7))
  216 FORMAT(1HO,4D20.10)
      END
C
C
      SUBROUTINE DPA(N,M,KG,NCFUN,P,ISEL,R,T,ALF,ADA)
C
C        COMPUTATION OF THE DERIVATIVE OF THE VARIABLE PROJECTION
C        FUNCTIONAL D [I - PHI * PHI(+)] * Y, AS EXPLAINED ON PP. 24-26
C        OF REFERENCE 2.
```

```
C
C
C===
      IMPLICIT REAL*8(A-H,O-Z)
      COMMON /VARDPA/ NP1,B1,BKG,BKGP1,A(600,100)
      DIMENSION ALF(KG),T(M),U(20),BETA(20)
      INTEGER P,FIRSTC,B1,BKG,BKGP1,E(20,20)
C
      NP2=N+P+2
      CALL ADA (N,M,KG,A,E,T,ALF,ISEL)
C
C                  COMPUTE ORTHOGONAL FACTORIZATIONS BY HOUSEHOLDER
C                  REFLECTIONS. IF ISEL = 0 OR -1,  REDUCE PHI (STORED
C                  IN THE FIRST N COLUMNS OF THE MATRIX A) TO UPPER
C                  TRIANGULAR FORM.
C                  (Q*PHI = T), AND TRANSFORM Y (STORED IN COLUMN N+1).
C                  GETTING Q*Y = V. IF ISEL = 0, ALSO TRANSFORM B=0 PHI
C                  (STORED IN THE LAST P COLUMNS OF THE MATRIX A).
C                  GETTING Q*B = C. IF ISEL = 1, PHI HAS ALREADY BEEN
C                  REDUCED, TRANSFORM ONLY B.
C                  T, V, AND C OVERWRITE PHI, Y, AND B, RESPECTIVELY,
C                  AND A FACTORED FORM OF Q IS SAVED IN THE LOWER
C                  TRIANGLE OF PHI, U, AND BETA.
C
      DO 30 K=1,N
      KP1=K+1
      IF(ISEL.EQ.1) GOTO 22
      IF(ISEL.EQ.-1 .AND. K.LE.NCFUN) GOTO 7
      ALPHA=0.D0
      DO 6 I=K,M
    6 ALPHA=ALPHA+A(I,K)**2
      ALPHA=DSIGN(DSQRT(ALPHA),A(K,K))
      U(K)=A(K,K)+ALPHA
      BETA(K)=ALPHA*U(K)
      A(K,K)=-ALPHA
      FIRSTC=KP1
      IF(ISEL) 20,21,22
    7 FIRSTC=NCFUN+1
   20 LASTC=NP1
      GOTO 23
   21 LASTC=NP1+P
      GOTO 23
   22 LASTC=NP1+P
      FIRSTC=B1
   23 DO 27 J=FIRSTC,LASTC
      ACUM=U(K)*A(K,J)
      DO 26 I=KP1,M
   26 ACUM=ACUM+A(I,K)*A(I,J)
      ACUM=ACUM/BETA(K)
      A(K,J)=A(K,J)-U(K)*ACUM
      DO 27 I=KP1,M
   27 A(I,J)=A(I,J)-A(I,K)*ACUM
   30 CONTINUE
C
      IF(ISEL.EQ.1) GOTO 50
      R=0.D0
      DO 40 I=NP1,M
   40 R=R+A(I,NP1)**2
      IF (ISEL.EQ.-1) RETURN
C
C                  O-BAR IS NOW CONTAINED IN THE LAST M-N ROWS AND LAST
C                  P COLUMNS OF THE MATRIX A. NOW COMPUTE X=PHI(+)*Y
C                  (REF. 2, P. 25) BY USING BACK SUBSTITUTION TO
C                  SOLVE T*X = V.
C
   50 CALL SOLVE(A(1,NP2),N)
C
C                  COMPUTE U = O-BAR-TRANSPOSE * V. STORE IN FIRST N
C                  ROWS, COLUMNS N+2 THROUGH N+KG+1 OF THE MATRIX A.
C
   56 L=NP1
      DO 60 K=1,KG
      DO 60 J=1,N
      ACUM=0.D0
      IF (E(J,K).EQ.0) GO TO 60
      L=L+1
      DO 58 I=NP1,M
   58 ACUM=ACUM+A(I,L)*A(I,NP1)
   60 A(J,K+NP1)=ACUM
C
C                  COMPUTE W BY SOLVING KG, N X N LOWER TRIANGULAR
C                  SYSTEMS (T-TRANSPOSE)*W = U. THE RESULT OVERWRITES U.
C
      DO 80 K=B1,BKG
      A(1,K)=A(1,K)/A(1,1)
      IF (N.EQ.1) GO TO 80
      DO 79 I=2,N
      ACUM=A(I,K)
      IM1=I-1
      DO 78 L=1,IM1
   78 ACUM=ACUM-A(L,I)*A(L,K)
   79 A(I,K)=ACUM/A(I,I)
   80 CONTINUE
C
C                  COMPUTE O-BAR*X, STORE IN LAST M-N ROWS, COLUMNS N+2
C                  THROUGH N+KG+1 OF THE MATRIX A.
C
      DO 90 I=NP1,M
      L=NP1
      DO 90 K=1,KG
      ACUM=0.D0
      DO 88 J=1,N
      IF (E(J,K).EQ.0) GO TO 88
      L=L+1
      ACUM=ACUM+A(I,L)*A(J,NP2)
   88 CONTINUE
   90 A(I,K+NP1)=ACUM
C
```

```
C                  THE FINAL STEP GIVEN IN REF. 2. MULTIPLICATION BY
C                  THE ORTHOGONAL MATRIX - Q-TRANSPOSE, CAN BE OMITTED.
C                  RETURN (ORTHOGONALLY TRANSFORMED) RESIDUAL VECTOR.
C
      DO 119 I=1,N
  119 A(I,BKOP1)=0.DO
      DO 120 I=NP1,M
  120 A(I,BKOP1)=A(I,NP1)
      RETURN
      END
C
C
      SUBROUTINE SOLVE(X,N)
C
C                  BACKSOLVE THE N X N UPPER TRIANGULAR SYSTEM  A=X = B.
C                  WHERE B IS STORED IN THE (N+1)-ST COLUMN OF A.
C
C***
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
      COMMON /VARDPA/ NP1,JUNK1,JUNK2,JUNK3,A(600,100)
      DIMENSION X(N)
C
      X(N)=A(N,NP1)/A(N,N)
      IF (N.EQ.1) GO TO 56
      DO 55 IBACK=2,N
      I=NP1-IBACK
C                  I=N-1, N-2.....2,1
      IP1=I+1
      ACUM=A(I,NP1)
      DO 53 J=IP1,N
   53 ACUM=ACUM-A(I,J)*X(J)
   55 X(I)=ACUM/A(I,I)
C
   56 RETURN
      END
      SUBROUTINE SPLINE(SM,IA,IE,X,Y,DY,A,B,C,D)
      REAL*8 X(600),Y(600),DY(600),A(600),B(600),C(600),D(600),
     $R(601),T(601),R1(601),R2(601),T1(601),U(601),V(601),SM,E
      SDIF=0.DO
      JT=IA+IE
      DO 994 J=IA,IE
      I=JT-J
      X(I)=X(I-1)
994   Y(I)=Y(I-1)
      M1=IA-1
      M2=IE+1
      R(M1)=0.DO
      R(IA)=0.DO
      R1(IE)=0.DO
      R2(IE)=0.DO
      R2(M2)=0.DO
      U(M1)=0.DO
      U(IA)=0.DO
      U(IE)=0.DO
      U(M2)=0.DO
      P=0.DO
C
      M1=IA+1
      M2=IE-1
C
      H=X(M1)-X(IA)
      F=(Y(M1)-Y(IA))/H
      DO 10 I=M1,M2
      G=H
      H=X(I+1)-X(I)
      E=F
      F=(Y(I+1)-Y(I))/H
      A(I)=F-E
      T(I)=2.DO*(G+H)/3.DO
      T1(I)=H/3.DO
      R2(I)=DY(I-1)/G
      R(I)=DY(I+1)/H
      R1(I)=-DY(I)/G-DY(I)/H
10    CONTINUE
      DO 20 I=M1,M2
      B(I)=R(I)*R(I)+R1(I)*R1(I)+R2(I)*R2(I)
      C(I)=R(I)*R1(I+1)+R1(I)*R2(I+1)
      D(I)=R(I)*R2(I+2)
20    CONTINUE
C
      F2=-SM
C
1     CONTINUE
      DO 30 I=M1,M2
      J=I-1
      K=I-2
      R1(J)=F*R(J)
      R2(K)=G*R(K)
      R(I)=1.DO/(P*B(I)+T(I)-F*R1(J)-G*R2(K))
      U(I)=A(I)-R1(J)*U(J)-R2(K)*U(K)
      F=P*C(I)+T1(I)-H*R1(J)
      G=H
      H=D(I)*P
30    CONTINUE
      J=IE-IA
      DO 40 I=1,J
      K=IE-I
      U(K)=R(K)*U(K)-R1(K)*U(K+1)-R2(K)*U(K+2)
40    CONTINUE
      E=0.DO
      H=0.DO
      DO 50 I=IA,M2
      G=H
      H=(U(I+1)-U(I))/(X(I+1)-X(I))
      V(I)=(H-G)*DY(I)*DY(I)
      E=E+V(I)*(H-G)
50    CONTINUE
      V(IE)=-H*DY(IE)*DY(IE)
      G=V(IE)
      E=E-G*H
```

```
      G=F2
      F2=E=P=P
C
      IF(F2-SM) 2,3,3
2     IF(F2-G ) 3,3,4
C
4     F=0.00
      H=(V(M1)-V(IA))/(X(M1)-X(IA))
C
      DO 60 I=M1,M2
      G=H
      H=(V(I+1)-V(I))/(X(I+1)-X(I))
      G=H-G-R1(I-1)=R(I-1)-R2(I-2)=R(I-2)
      F=F+G=R(I)=G
      R(I)=G
60    CONTINUE
C
      H=E-P=F
      IF(H) 3,3,5
5     P=P+(SM-F2)/((DSQRT(SM/E)+P)=H)
      GO TO 1
C
3     DO 70 I=IA,IE
      A(I)=Y(I)-P=V(I)
      C(I)=U(I)
70    CONTINUE
C
      DO 80 I=IA,M2
      H=X(I+1)-X(I)
      D(I)=(C(I+1)-C(I))/(3.00=H)
      B(I)=(A(I+1)-A(I))/H-(H=D(I)+C(I))=H
80    CONTINUE
C
      DO 993 I=IA,M2
      A(I-1)=A(I)
      B(I-1)=B(I)
      C(I-1)=C(I)
993   D(I-1)=D(I)
      DO 449 I=IA,IE
      X(I-1)=X(I)
449   Y(I-1)=Y(I)
      RETURN
      END
```

EXPERIMENT NR.0057/78

ORIGINAL DATEN

0.0	0.0
0.39600000+00	0.10000000+01
0.79200000+00	0.50000000+01
0.11880000+01	0.50000000+01
0.15840000+01	0.14000000+02
0.19800000+01	0.16000000+02
0.23760000+01	0.13000000+02
0.27720000+01	0.20000000+02
0.31680000+01	0.36000000+02
0.35640000+01	0.24000000+02
0.39600000+01	0.30000000+02
0.43560000+01	0.26000000+02
0.47520000+01	0.40000000+02
0.51480000+01	0.58000000+02
0.55440000+01	0.63000000+02
0.59400000+01	0.55000000+02
0.63360000+01	0.64000000+02
0.67320000+01	0.56000000+02
0.71280000+01	0.34000000+02
0.75240000+01	0.38000000+02
0.79200000+01	0.31000000+02
0.83160000+01	0.19000000+02
0.87120000+01	0.17000000+02
0.91080000+01	0.18000000+02
0.95040000+01	0.13000000+02
0.99000000+01	0.18000000+02
0.10296000+02	0.11000000+02
0.10692000+02	0.12000000+02
0.11088000+02	0.60000000+01
0.11484000+02	0.17000000+02
0.11880000+02	0.18000000+02
0.12276000+02	0.12000000+02
0.12672000+02	0.17000000+02
0.13068000+02	0.21000000+02
0.13464000+02	0.16000000+02
0.13860000+02	0.18000000+02
0.14256000+02	0.20000000+02
0.14652000+02	0.20000000+02
0.15048000+02	0.21000000+02
0.15444000+02	0.22000000+02
0.15840000+02	0.90000000+01
0.16236000+02	0.16000000+02
0.16632000+02	0.15000000+02
0.17028000+02	0.15000000+02
0.17424000+02	0.90000000+01
0.17820000+02	0.11000000+02
0.18216000+02	0.50000000+01
0.18612000+02	0.40000000+01
0.19008000+02	0.30000000+01
0.19404000+02	0.10000000+01
0.19800000+02	0.40000000+01
0.20196000+02	0.10000000+01
0.20592000+02	0.10000000+01
0.20988000+02	0.0
0.21384000+02	0.0
0.21780000+02	0.20000000+01
0.22176000+02	0.0

IMPULSZAHL UEBER DER LUNGE IPM = 644147.000

ABSTAND DER MATRIZEN PUNKTE IN CM = 0.396

ZEITSCHRITT 0.1

INDIKATOR DILUTIONSKURVE

0.0	1.00	1.00	3.00	4.00	13.00	27.00
37.00	38.00	38.00	46.00	49.00	37.00	52.00
45.00	46.00	52.00	43.00	42.00	43.00	33.00
31.00	33.00	32.00	30.00	31.00	26.00	25.00
23.00	17.00	16.00	14.00	12.00	13.00	13.00
14.00	14.00	11.00	8.00	9.00	8.00	10.00
9.00	15.00	9.00	9.00	7.00	9.00	7.00
10.00	6.00	11.00	9.00	10.00	7.00	7.00
5.00	8.00	12.00	11.00	11.00	8.00	0.0

PA RADIUS = 1.0859

ZEIT VOLUMEN = 4939.3066 ML/MIN.

7. LITERATUR

1. ALAZRAKI, N.P., W.L. ASHBURN, A. HAGAN, and W.R. FRIEDMAN;
Detection of Left to Right Cardiac Shunts with the Scintillation Camera Pulmonary Dilution Curve.
J. Nucl. Med. V13; 1972, SK. 142

2. ANDERSON, P.A.W., R.H. JONES, D.C. SABISTON;
Quantitation of left-to-right Cardiac Shunts with Radionuclide Angiography.
Circulation 49, 512, 1974

3. ANGER, H.O.;
Scintillationcamera.
Rev.Sci. Instrum. 29, 27, 1958

4. ANGER, H.O.;
Gamma ray and position scintillation camera.
Nucleonics 21, 56, 1963.

5. ANGER, H.O.;
Scintillation camera with Multichannel Collimator.
J. of Nucl. Med. 5, 515, 1964

6. ASCHOFF, J. und WEVER;
Die Funktionsweise der Diathermie-Thermo-Stromuhr.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 262, 133 (1956)

7. BALDES, F.J. and J.F. HERRICK;
Thermostromuhr with direct current heater.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 37, 432 (1937)

8. BASSINTHWAIGHTE, J.B., F.H. ACKERMAN, and E.H. WOOD;
Application of the Lagged Normal Density Curve as a Model for Arterial Dilution Curves
Circulation Research 18, 396-415 (1966)

9. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., A.W.T. EDWARDS and E.H. WOOD;
Use of an optical density ruler in measurement of dye-dilution curves.
Journal of Applied Physiology 19, 347-353 (1964)

10. BASSINGTHWIAGHTE, J.B. and R.E. STURM;
1971. Calibration of the roentgen videodensitometer, p. 45-46 In P.H. Heintzen (ed.). Roentgen, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

11. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., H.R. WARNER, and E.H. WOOD;
Analog Computer Analysis of Dispersion of Indicator in the Circulation
Medical Research Engineering 2, 30 (1966)

12. BEARD, E.F. and E.H. WOOD;
The estimation of the cardiac output by the dye dilution method with an ear oximeter;
J. appl. Physiol. 4, 17; (1951)

13. BEARD, E.F., E.H. WOOD, and O.T. CLAGETT;
Study of hemodynamics in coartation of the aorta using dye-dilution and direct intra-arterial pressure recording methods
J. Lab. a. Clin. Med. 38, 858 (1951)

14. BELLET, S., C. NADLER, and W.A. STEIGER;
The circulation time (arm-to-tongue time) in large pericardial effusions; an end in the differential diagnosis between large pericardial effusion and cardiac dilution;
Ann. Int. Med. 34, 857 (1951)

15. BENDER, F.;

Ein Photozellenkatheter zur fortlaufenden intrakardialen und intravasalen Oxymetrie

Naturwiss. 45, 18 (1958)

16. BETZ, E., H. HUNDESHAGEN, and H.G. SCHOLTZE;

Untersuchungen der Lungendurchblutung mit ^{131}J-markiertem Albumin während Herzkatheterisierung bei Lungentuberkulose

Atompraxis 4, 273 (1958)

17. BING, G.J., R.O. HEIMBECKER, W. FALHOLT, A. FRIEDRICH und D. CARROLL;

Method for the approximation of residual volume in the right ventricle.

Am. J. Physiol. 163,698 (1950)

18. BLUMGART, H.L. and S. WEISS;

Studies on the velocity of blood flow. VII. The pulmonary circulation time in normal resting individuals;

J. Clin. Invest. 4, 399 (1927)

19. BLUMGART, H.L. and S. WEISS;

Studies on the velocity of blood flow. XI. The pulmonary circulation time, the minute volume flow through the lungs and the quantity of blood in the lungs.

J. Clin. Invest. 6, 103 (1928)

20. BLUMGART, H.L. and S. WEISS;

Studies on the velocity of blood flow. IX. The pulmonary circulation time, the velocity of venous blood flow to the heart, and related aspects of the circulation in patients with cardiovascular disease

J. Clin. Invest. 5, 343 (1928)

21. BLUMGART, H.L. and O.C. YEHS;
Studies on the velocity of blood flow. I. The method utilized.
J. Clin. Invest. 4 (1927)

22. BOCK, I. and I. BUCHHOLZ;
Über das Minutenvolumen des Herzens beim Hund und über den Einfluß des Coffeins auf die Größe des Minutenvolumens.
Arch. exper. Path. und Pharmakol. 88, 192 (1920)

23. BOSNJAKOVIC, V., L. BENNETT, W. VINCENT;
Diagnosis of Intracardiac Shunts without cardiac Catheterization
Circulation 43, 44, suppl. 11, 144, 1971.

24. BOURGEOIS, M.J., B.K. GILBERT, D.E. DONALD, u. E.H. WOOD;
Characteristics of Aortic Diastolic Pressure Decay with Application to the Continuous Monitoring of Changes in Peripheral Vascular Resistance.
Circul. Res. 35 July 1974

25. BOURGEOIS, M.J., B.K. GILBERT, G. v. BERNUTH, u. E.H. WOOD;
Continuous Determination of Beat-to-Beat Stroke Volume from Aortic Pressure Pulses in the Dog.
Circul. Res. 39/1 July 1976

26. BRECHER, G.A.;
Venous return during intermittent positive-negative pressure respiration studied with a new catheter flowmeter
Am. J. Physiol. 174, 299 (1953)

27. BRECHER, C.A., and G. MIXTER, Jr.;
A modified bristle flowmeter for measuring phasic blood flow
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 155 (1953)

28. BRECHER, G.A.;

Cardiac variations in venous return studied with a new bristle flowmeter

Am. J. Physiol. 176, 423 (1954)

29. BRILL, G., KLEIN, C.P., OBERHAUVEN, E.;

Isotopical diagnosis and determination of left to right shunts.

Proceedings of 7th Congress Europ. Soc. Cardiology Amsterdam 1976 S. 456

30. BROADBENT, J.C. and E.H. WOOD;

Indicator dilution curves in acyanotic congenital heart disease.

Circulation 9, 890 (1954)

31. BROMSER, P.H. und O.F. RANKE;

Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Wege.

Zeitschrift für Biologie 90, 467-507 (1930)

32. BÜRSCH, J.;

Quantitative Videodensitometrie: Grundlagen und Ergebnisse einer röntgenologischen Indikatormethode.

Habilitationsschrift 1971 Kiel

33. BÜRSCH, J., JOHS, and P. HEINTZEN;

Vadility of Lambert-Beer's law in roentgendensitometry of contrast material (Urografin) using continuous radiation, p. 81-84. In: P.H. Heintzen (ed.), Roentgen-, Cine- and Video-densitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart. Volume Determination Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

34. BÜRSCH, J., R. JOHS, H. KIRBACH, C. SCHNÜRER, and P. HEINTZEN;
Accuracy of videodensitometric flow measurement p. 119-132, 1971. In: P.H. Heintzen (ed.), Roentgen-, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

35. CHARLIER, R.;
Measuring cardiac output in man; present status of problem; new direct method by right heart catheterization according to Fick principle; possibilities of application in circulatory disorders.
Acta Cardiol. 1, 136 (1946)

36. COURNAND, A.;
Measurement of cardiac output in man using right heart catheterization; description of technique, discussion of validity and of place in study of circulation.
Federation Orpc. 4, 207 (1945)

37. COURNAND, A., R.L. RILEY, E.S. BREED, F.W. de BALDWIN, and D.W. RICHARDS, Jr.;
Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle.
J. Clin. Invest. 24, 106 (1945)

38. COURTICE, F.C. and C.G. DOUGLAS;
Ferricyanide method of blood-gas analysis
J. Physiol. 105, 345 (1947)

39. DENISON, A.B., M.P. SPENCER und H.D. GREEN;
A square-valve electromagnetic flowmeter for application to intact blood vessels
Circulation Res. 3, 39-46 (1955)

40. DONATO, L., C. GIUNTING, M.L. LEWIS, J. DURAND, D.F. ROCHESTER, R.M. HARVEY, and A. COURNAND;
Quantitative Radiocardiographie; I. Theoretical Considerations Circulation 26, 174, 1962,
II. Technique and Analysis of Curves. Circulation 26, 183, 1962
III. Results and Validation of Theory and Method Circulation. 26, 189, 1962

41. DOW, P., F. HAHN, W.F. HAMILTON;
The simultaneous transport of T. 1824 and radioactive red cells through the heart and lungs.

42. DOW, P.;
Dimensional relationships in dye-dilution curves from humans and dogs with an empirical formula for certain troublesome curves.
J. Appl. Physiol. 7, 399 (1955)

43. DOW, P.;
Estimations of cardiac output and central blood volume by dye dilution.
Physiol. Rev. 36, 77 (1956)

44. DRABKIN, D.L.;
Spectroscopy: photometry and spectrophotometry. Vol. 2, p. 1039
In: Otto Glasser, Medical Physics. Chicago: Year Book Publishers, 1950

45. EDWARDS, A.W.T., J. ISAACSON, W.F. SITTERER, J.B. BASSINGTHWAIGHTE; and E.H. WOOD;
Indocyanine green densitometry in flowing blood compensated for background dye.
Journal of Applied Physiology 18, 1294-1304 (1963)

46. FEINENDEGEN, L.E.;

Medizinische Radiologie (Nuklearmedizin)

in Methoden der klinischen Pharmakologie.

Hrsg. H.-P. Kuenmerle, Urban-Schwarzenberg München-Wien-Baltimore, 1978, p. 729.

47. FEINENDEGEN, L.E., H. SCHICHA, K. VYSKA, V. BECKER, L. SEIPEL;

Isotopendiagnostik der erworbenen Vitien und der Herzinsuffizienz.

Beihefte: Fortschr. Röntgenstr. 22 (1972)

48. FEINENDEGEN, L.E., V. BECKER, H. SCHICHA, K. VYSKA;

Einsatz der Focetten-Kamera in der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik.

Münch. Med. Wochenstr. 115, 805-808 (1973)

49. FICK, A.;

Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.

Sitz.ber. Physik-Med. ges. Würzburg, p. 16, 1870

50. FICK, A.;

"Flachfedermanometer", 1877

zitiert nach FRANK: Zeitschrift für Biologie 46, 449 (1905)

51. FISHMAN, A.P. and RICHARDS, D.W.;

Circulation of the Blood

Oxford University Press 1964, p. 61

52. FORSSMANN, W.;

Die Sondierung des rechten Herzens.

Klin. Wochenschr. 8, 2085 (1929)

53. FOX, I.J. und E.H. WOOD;
Circulatory System: Methods; Indicator-Dilution Technics in Study of Normal and Abnormal Circulation
Otto Glaser, Medical Physics 3, 155-164 (1960) - The Year Book Publishers Incorporated, Chicago

54. FUCKS, W. und H. W KNIPPING;
Eine γ-Retina zur Bestimmung der raumzeitlichen Verteilung radioaktiver Substanzen
Naturwissenschaften 42, 493 (1955)

55. FUCKS, W., H.W. KNIPPING, E. LIESE und W. BUDDE;
Bildliche Darstellung der Verteilung und der Bewegung von radioaktiven Substanzen im Raum, insbesondere von biologischen Objekten.
Zschr. Naturforsch. 11b, 142 (1956)

56. FRANKLIN, D.L., R.M. ELLIS;
A pulsed ultrasonic flowmeter.
Federation Proc. 17, 49 (1958)

57. FRANKLIN, D.L., R.L. VAN CITTERS, R.F. RUSHMER;
Balance between right and left ventricular output.
Circulation Res. 10, 17 (1962)

58. GRAHAM, Th.P., J.K. GOODRICH, A.E. ROBINSON, C.C. HARRIS;
Scintiangiocardiography in children. Rapid Sequence visualization of the Heart and Great Vessels after intraveneous injection of Radionuclide.
Am. J. Card. 25, 387, 1970

59. GEIGY TABELLEN
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage, Basel 1960-1962

60. GOLUB, G.H. and PEREYRA;
The Differentiation of Pseudo-Inverses and Nonlinear heart squares Problems whose variables separate.
SIAM. J. NUMER. ANAL. 10, 413-432, 1973

61. GREENSPAN, R.H., R.G. LESTER, and J.F. MAROIN;
Isotope Circulation Studies in Congenital Heart Disease.
Radiology 69, 105 (1957)

62. GREENSPAN, R.H., R.G. LESTER, and J.F. MAROIN;
Isotope Circulation Studies in Congenital Heart Disease.
Univ. Minnesota M. Bull 29, 103

63. GREENSPAN, R.H., R.G. LESTER, J.F. MAROIN, and K. AMPLATZ;
Isotope Circulation Studies in Congenital Heart Disease
J. Am. Med. Assoc. 169, 667 (1959)

64. GREHANT, H., C.E. QUINQUAUD;
Recherches expérimentales sur la mesure du volume de sang qui traverse les poumons en un temps donné.
Compt. Rend. Soc. Biol. 30, 159 (1886)

65. GREGG, D.E.;
Thermostromuhr, Vol. 1, p. 89
In: Methods in Medical Research Chicago: Year Book Publishers, 1948

66. GRIES, F.A. und C. WINKLER;
Experimentelle Untersuchungen und praktische Gesichtspunkte zur Stabilität von ^{131}J-markiertem Serumalbumin.
Strahlentherapie 111, 56 (1960)

67. GROLLMAN, A.;
The Cardiac Output in Health and Disease, chapter 19, p. 32.
Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1932.

68. GROSS, R.E., R. MITTERMATER;
Untersuchungen über das Minuten-Volumen des Herzens.
Pflüger' Arch. ges. Physiol. 212, 136 (1936)

69. GUYTON, A.;
Circulatory Physiology: Cardiao Output and its Regulation
W.B. Saunders Company Philadelphia and London (1963)

70. GUYTON, A.C.;
Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac responses curves.
PHysiol. Rev. 35, 123 (1955)

71. GUYTON, A.c., A.W. LINDSEY, J.B. ABERNATHY, T. RICHARDSON;
Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve.
Am. J. Physiol. 189, 609 (1957)

72. GUYTON, A.C., B.J. NICHOLS, C.A. FARISH;
An arteriovenous oxygen difference recorder.
J. Appl. Physiol. 10, 158 (1957)

73. GUYTON, A.C., C.K. FARISH, R.J. NICHOLS;
Continous recording of cardiac output by the Fick method
Clin. Research Proc. 5, 94 (1957)

74. GUYTON, A.C., A.W. LINDSEY, J.B. ABERNATHY, J.B. LANGSTON;
Mechanism of the increased venous return and cardiac output caused by epinephrine.
Am. J. Physiol. 192, 126 (1958)

75. GUYTON, A.C., A.W. LINDSEY, B.N. KAUFMANN, J.B. ABERNATHY;
Effect of blood transfusion and hemorrhage on cardiac output and on the venous return curve.
Am. J. Physiol. 194, 263 (1958)

76. GUYTON, A.C., C.A. FARISH, J.W. WILLIAMS;
An improved arteriovenous oxygen difference recorder.
J. Appl. Physiol. 14, 143 (1959)

77. GUYTON, A.C.;
Venous return Circulation Section. Handbook of Physiology.
Washington: American Physiological Society in press, 1963

78. HABERMEHL, A., E.H. GRAUL, G. HAGEMANN, H. BELZER, H. HUNDESHAGEN;
Die Auswertung von radiocardiographischen Zeit-Aktivitätskurven mit Hilfe eines Analogrechners
Atompraxis 10, 246, 1964

79. HAMILTON, J.G.;
Applications of radioactive tracers to biology and medicine.
J. Appl. Physics 12, 440, 1941

80. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, R.G. SPURLING;
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation times, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood activity circulating in the heart and lungs.
Am. J. Physiol. 85, 377 (1928)

81. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, and R.G. SPURLING;
Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related in the cardiac output.
Am. J. Physiol. 84, 338 (1928)

82. HAMILTON, W.F., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN, R.G. SPURLING;
Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in men and of a figure related to the cardiac output.
Am. J. Physiol. 84, 338 (1928)

83. HAMILTON, W.F., J.M. MOORE, J.M. KINSMAN, R.G. SPURLING;
Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.

84. HAMILTON, W.F.;
Heart output, vol. I, p. 575.
In: Otto Glasser, Medical Physics. Chicago: Year Book Publishers, (1944)

85. HAMILTON, W.F.;
Development of physiology of cardiac output.
Federation Proc. 4, 183 (1945)

86. HAMILTON, W.F., J.W. REMINGTON;
Comparison of the time concentration curves in arterial blood of diffusible and non-diffusible substances when injected at a constant rate and when injected instantaneously.
Am. J. Physiol. 148, 35 (1947)

87. HAMILTON, W.F., R.L. RILEY, A.M. ATTYAH, A. COURNAND, D.W.FOWELL, A.M.A. HIMMELSTEIN, R.P. NOBLE, J.W. REMINGTON, D.W. RICHARDS,Jr., N.C. WHEELER, A.C. WITHAM;
Comparison of Fick and dye injection methods of measuring cardiac output in man.
Am. J. Physiol. 153, 309 (1948)

88. HAMILTON, W.F.;
The Lewis A. Connor memorial lecture: the physiology of the cardiac output.
Circulation 8, 527 (1953)

89. HANDMAKER, H., LOWENSTEIN, J.M.;
Pediatric Nuclear Medicine
Curr. Probl. Pediatrics Chicago 6; Dec. 1975; 3-55

90. HARPER, P.V., G. ANDROS, K. LANTHROP;
Preliminary observations on six hour Tc 99 m as tracer in biology and medicine, Chicago Clinical Society, Chicago, April 1962

91. HARPER, P.V., K.A. LANTHROP, F. JIMENEZ et al.;
Technetium-99 m as a scanning agent
Radiology 85, 101, 1965

92. HARVEY, W.;
Exercitativ Anatomica de Motu Cordia et Sanguinis in Anima libus; in A. Spizelius opera quae extant omnia Amsterdam 1645.

93. HEGGLIN, R., RUTISHAUSER und Mitarb.;
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962

94. HEINTZEN, P.H.;
Usefulness and limitation of conventional x-ray equipment for roentgendensitometry studies. p. 1-22.
In: P.H. Heintzen (ed.§, Roentgen-, Cine- and Videodensitometry; Fundamental and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

95. HEINTZEN, P.H.;

Videodensitometry with pulsed radiation, p. 46-56.

In: P.H. Heintzen (ed.) Roentgen-, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

96. HEINTZEN, P., J. BÜRSCH;

Methods for the recording of radioopaque dilution curves during angiocardiography.

Proc. Ass. Eur. Pediatr. Cardiol. 2, 39-43

97. HEINTZEN, P., J. BÜRSCH, P. OSYPKA, K. MOLDENHAUER;

Röntgenologische Kontrastmitteldichtemessungen zur Untersuchung der Herz- und Kreislauffunktion. (Schluss). IV. Die Kalibrierung von Kontrastmitteldensitogrammen.

Elektromedizin 12: 145-157.

98. HEINTZEN, P., H. HALSBAND;

Fortlaufende photometrische Messung der Kontrastmitteldichte bei der Angiokardiographie: ein spezielles Indikatorverdünnungsverfahren.

Z. Kreislaufforsch. 54,353-361, 1965

99. HEINTZEN, P. and K. MOLDENHAUER;

The x-ray absorption by contrast material: theoretical considerations, p. 73-81. In: P.H. Heintzen (ed.), Roentgen-, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart.

100. HEINTZEN, P. and K. MOLDENHAUER;
X-ray absorption by contrast material using pulsed radiation. p. 85-88. In: P.H. Heintzen (ed.) Roentgen-, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag Stuttgart,1971.

101. HEINTZEN, P., and J. PILARCZYK;
Videodensitometry with contoured and controlled windows, p. 56-61. In: P.H. HEINTZEN (ed.), Roentgen-, Cine- and Videodensitometry: Fundamentals and Applications for Blood Flow and Heart Volume Determination. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.

102. HELLER, S., K. KAISER, S. LOCHNER and W. SCHOEDEL;
Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels der Injektionsmethode bei fortlaufender Registrierung der Farbstoffkonzentration.
Z. Kreisl.-Forsch. 42, 727 (1953)

103. HELLER, S., W. LOCHNER und W. SCHOEDEL;
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Injektionsmethode bei fortlaufender photometrischer Registrierung der Zeit-Konzentrationskurven.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 253, 181 (1951)

104. HENRIQUES, V.;
Über die Verteilung des Blutes vom linken Herzen zwischen dem Herzen und dem übrigen Organismus
Biochem. Z. 56, 230 (1913)

105. HOLT, J.P.;

The effect of positive and negative intra-thoracic pressure on cardiac and venous pressure on cardiac and venous pressure in the dog.

Am. J. Physiol. 142, 594 (1944)

106. HOWARD, A.R., W.F. HAMILTON, I. DOW;

Limitations of the continuous infusion method for measuring cardiac output by dye dilution.

Am. J. Physiol. 175, 173 (1953)

107. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL and E. BETZ;

Über die Messung verschiedener Kreislaufgrößen mit Hilfe von Jod-132-markiertem Albumin.

Atompraxis 4, 88 (1958)

108. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL, E. BETZ, W. KAUFMANN, J.G. SCHLITTER und H.G. SCHOLTZE;

Herz- und Lungenfunktionsdiagnostik mit Hilfe von ^{131}J-Albumin.

Atompraxis 5, 15 (1960)

109. HUNDESHAGEN, H., E.H. GRAUL, W. KAUFMANN und J.G. SCHLITTER;

Radiokardiographie; Methode und Anwendung.

Zschr. f. Kreislaufforschg. 26, 329 (1960)

110. HURLEY, P.J., H.W. STRAUSS, H.N. WAGNER jr.;

Radionuclide Angiography in Cyanotic Congenital Heart Disease.

John Hopkins Med. J. 127, 46, 1970

111. HURLEY, P.J., H. WESSELHOEFT, E. JAMES, jr.;

Use of Nuclear Imaging in the Evaluation of Pediatric Cardiac Disease,

Seminars in Nucl. Med. 2, 353, 1972

112. JOCHIM, L.E.;
Electromagnetic flowmeter.
In: Methods in Medical Research, Vol. I. Chicago: Year Book Publishers. 1948.

113. KINSMAN, J.M., J.W. MOORE, W.F. HAMILTON;
Studies on the circulation: I. Injection method. Physical and mathematical considerations.
Am. J. Physiol. 89, 322 (1929)

114. KIRKLIN, J.W., W.H. WEIDMAN, J.T. BURROUGHS, H.B. BURCHELL, and E.H. WOOD;
The hemodynamic results of surgical correction of atrial septal defects; A report of thirty-three cases.
Circulation 13, 825 (1956)

115. KLEMPT, H.W., E. SCHMIDT, F. BENDER, E. MOST und R. HEWING;
Ein Fiberoptiksystem zur kontinuierlichen Messung der D_2-Sättigung und zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Verdünnungstechnik
Z. Kardiol. 66, 257-264 (1977)

116. KNIPPING, H.w., W. BOLT, H. VALENTIN und H. VENRATH;
Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken.
Ferd. Enke Verlag Stuttgart 1955.

117. KNIPPING, H.W. und H. LUDES;
Die quantitative Beurteilung der Koronarfunktion vom klinischen Standpunkt. Ergospirographie, Isotopenmethoden.
Münch. med. Wschr. 101 (1959) 1246.

118. KNIPPING, H.W. und H. SCHLÜSSEL;
Zur Beurteilung der Extremitätenarterien;
Med. Klin. 55, 704 (1960)

119. KOLIN, A.;

An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement.

Proc.Soc.Exp. Biol. Med. 35, 53 (1936)

120. KOLIN, A.;

An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35, 53-58 (1936)

121. KOUCHOUKOS, N.T., L.C. SEHPPARD und D.A. McDONALD;

Estimation of Stroke Volume in the Dog by a Pulse Contour Method

Circul. Res. 26, 611-623 (1970)

122. KRISS, J.P., S.H. YEH, P.A. FARRER, J. McKEAN;

Radioisotope angiocardiography.

J. Nucl. Med. 7, 367 (1966)

123. KRISS, J.P., L.P. ENRIGHT, W.G. HAYDEN, L. WEXLER;

Radioisotopic Angiocardiography Wide Scope of Applicability in Diagnosis and Evaluation of Theory in Diseases of the Heart and Great Vessels.

Circulation 43, 792 (1971)

124. KRISS, J.P., W.G. HAYDEN, L.P. ENRIGHT, L. WEXLER, N.E. SHUMWAY;

Radioisotopic Angiocardiograhy: findings in Congenital Heart Disease

J. Nucl. Med. 13, 31, 1972

125. LAMMERANT, J. and M. DeVISSCHER;
The determination of mean pulmonary circulation time and pulmonary circulating blood volume in man with iodinated (^{131}J) human serum albumin.
Radioaktive Isotope II, S. 128 (1956)

126. LOCHNER, W. und H. DALRI;
Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Injektionsmethode durch Blutverdünnung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 543 (1957)

127. LOKEN, M.K., G.T. TELANDER, R.J. SALMON;
Technetium-99 m compounds for visualization of body organs.
JAMA 194, 132, 1965.

128. LOCHNER, W. und W. SCHOEDEL;
Blutfüllung des kleinen Kreislaufs und Herzminutenvolumen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 252, 281 (1950)

129. LOOGEN, F., R. RIPPERT, H. VIETEN;
Angeborene Herz- und Gefäßfehler
in: Handbuch der Medizinischen Radiologie
Springer Verlag 1967

130. LOOGEN, T., E. SEIPEL, W. GLEICHMANN, H. VIETEN;
Erworbene Herzklappenfehler
in: Handbuch der Medizinischen Radiologie
Springer Verlag 1977

131. LOOGEN, F.;

132. LUDWIG-STROMUHR

in: GUYTON, A.C.

Cardiac Output and its Regulation

W.B. Saunders Comp. 1963

133. MALTZ, D.L., Treves, S.;

Quantitative Radionuclide Angiocardiogrpahy:

Determination of Qp: Os in Children,

Circulation 47, 1049, 1973

134. McAFEE, J.G., G.F. FÜGER, H.S. STERN, H.N. WAGNER jr.;

MIGITA, T.;

99 m Tc pertechnetate for brain scanning

J. Nucl. Med. 5, 811, 1964

135. McINTYRE, W.J. and J.R. LEONARDS;

A method for continuously recording the disappearance

of radioactive tracers from circulating blood.

Circul. Res. 3, 14 (1955)

136. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, and Th. WISHOIR;

The Determination of cardiac output by the dilution method

without arterial sampling: I Analytical concepts.

Circulation 18, 1139 (1958)

137. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, R.W. ECKSTEIN, and

H.L. FRIEDELL;

Determination of cardiac output by continuous recording

system utilizing iodinated (J^{131}) human serum albumin;

Animal studies.

Circulation 4, 552 (1951)

138. McINTYRE, W.J., W.H. PRITCHARD, R.W. ECKSTEIN, and H.L.FRIEDELL;
Determination of cardiac output by continuous recording system utilizing iodinated (J^{131}) human serum albumin.
II. Clinical studies
Circulation 6, 572 (1952)

139. McINTYRE, W.J., J.P. STORAASLI, H. KRIEGER, W.H. PRITCHARD, H.L. FRIEDELL;
The use of ^{131}J labeled serum albumin in the study of cardiac output and peripheral vascular flow;
Peaceful Uses of Atomic Energy, Proceedings of the Int. Conf. Geneva, 1955, Vol. 10, 350 (1955)

140. McINTYRE, W.J., J.P. STORAASLI, H. KRIEGER, W.H. PRITCHARD, H.L. FRIEDELL;
^{131}J labeled serum albumin. Its use in the study of cardiac output and peripheral vascular flow.
Radiology 59, 849 (1952).

141. McMICHAEL, J., E.P. SHARPEY-SCHAFER;
Cardiac output in man by direct Fick method; effect of posture, venous pressure change, atropine and adrenaline.
Brit. Heart J. 6, 33 (1944)

142. McMICHAEL, K.;
Cardiac output methods.
Federation Proc. 4, 212 (1945)

143. MEYER, H.: zitiert nach KOCH, E.;
Die Bestimmung der Kreislaufzeit des Blutes;
Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.
Abt. 5, Teil 6; Urban & Schwarzenberg, Berlin 1935, S. 345

144. MOORE, J.W., J.M. KINSMAN, W.F. HAMILTON, R.G. SPURLING;
Studies on the circulation. II. Cardiac output determinations. Comparison of the injection method with the direct Fick procedure.
Am. J. Physiol. 89, 331 (1929)

145. NICHOLES, K.K. and H.H. WARNER;
A Study of Dispersion of an Indicator in the circulation
Annals of the New York Academy of Sciences 115, 721-737 (1964)

146. NYLIN, G.;
The dilution curve of activity in arterial blood after intravenous injection of labeled corpuscles.
Am. Heart J. 30, 175 (1945)

147. NYLIN, G.;
Circulatory studies with radioactive isotopes:
Acta med. Scand. 148, 275 (1955)

148. NYLIN, G.;
Zirkulationsstudien mit radioaktiven Isotopen.
Münch. Med. Wschr. 97, 4 (1955)

149. NYLIN, G. and H. GLANDER;
Determination of blood volume in the heart and lungs and the cardiac output through the injection of radiophosphorus.
Circulation 1, 76 (1950)

150. NYLIN, G. and S. HEDLUND;
Die Anwendung der Isotope in der Cardiologie
Berl. med. Zschr. 217 (1950)

151. PABST, K., H. HUNDESHAGEN, P. SCHÖLMERICH, E.H. GRAUL;
Ein Beitrag zur Shunt-Diagnostik mit der Radiokardiographie.
Ges. Kreisl. Forsch. 29 (1963)

152. PETERS, J.P., D.D. VAN SLYKE;
Quantitative Clinical Chemistry, Vol. II. Methods.
Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1932.

153. PRINZMETAL, M., E. CORDAY, R.J. SPRITZLER, and W. FLIEG;
Radiocardiography and its clinical applications.

154. PRINZMETAL, M., E. CORDAY, H.C. BERGMAN, L. SCHWARTZ, and R.J. SPRITZLER;
Radiocardiography: a new method for studying the blood flow through the chambers of the heart in human beings.
Science 108, 340 (1948)

155. PRITCHARD, W.H., W.J. McINTYRE, Th.W. MOIR;
The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling: II. Validation of precordial recording.
Circulation 18, 1147 (1958)

156. PRITCHARD, W.H., W.J. McINTYRE and J.W. MOIR:
The determination of cardiac output by the dilution method without arterial coupling.
J. Lab. Clin. Med. 46, 939 (1955)

157. PRITCHARD, W.H., W.J. McINTYRE, W.C. SCHMIDT, B.L. BROFMAN, D.J. MOORE;
The determination of cardiac output by a continuous recording system utilizing iodinated (J-131) human serum albumin
Circulation 6, 572 (1952)

158. PROFANT, M., K. VYSKA, U. ECKHARDT;
The Stewart-Hamilton Equations and the Indicator Dilution Method
SIAM J. Appl. Math. 34, 666, 1978

159. RASHKIND, W.T., J.H. MORTON;
Comparison of constant and instantenous injection technics for determinating cardiac output.
Am. J. Physiol. 159, 389 (1949)

160. REIN, H.;
Die Thermo-Stromuhr.
Z. Biol. 87, 394 (1928)

161. REMEDOIS, L.V., P.M. WEBER, I.A. JASKO;
Quantitative Scintiangiocardiography in Children.
XIII International Congress of Pediatrics, Vienna 1971.

162. REMINGTON, J.W., W.F. HAMILTON, N.C. WHEELER, and W.F. HAMILTON,jr.;
Validity of Pulse Contour Method for Calculating Cardiac Output of the Dog, with Notes on Effect of Various Anesthetics
The Amer. J. Physiol. 159, 379-384 (1949)

163. RICHARDS, D.W., Jr.;
Cardiac output by catheterization technique in various clinical conditions.
Federation Proc. 4, 215 (1942)

164. ROESSLE, , ROULET, ;
Maß und Zahl.
Saunders, Philadelphia 1932

165. ROSE, J.C.;
The Fick principle and the cardiac output.
C.P. 14, 115 (1956)

166. ROSSI, H.H., S.H. POWERS and B. DWORK;
Measurement of flow in straight tubes by means of the dilatation technique.
Am. J. Physiol. 173, 103 (1953)

167. RUTISHAUSER, W.;
Kreislaufanalyse mittels Röntgendensitometrie.
1969. Huber, Bern.

168. RUTISHAUSER, W., H. SIMON, J.P. STRUCKY, N. SCHAD, G. NOSEDA, and J. WELLAUER;
Evaluation of roentgen cinedensitometry for flow measurement in models and in the intact circulation.
Circulation 36, 951-963.

169. SARNOFF, S.J., E. BERGLUND, P.E. WATTHE;
Measurement of systemic blood flow.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 414 (1952)

170. SARNOFF, S.J., E. BERGLUND;
Potter electroturbinometer. An instrument for recording total systemic blood flow in the dog.
Circulation Res. 1, 331 (1953)

171. SCHNEIDER, P., E. OBERHAUSEN, R. FLOETHNER;
Funktionsszintigraphie des rechten Herzens
Nucl. Med. 14, 1-11; 31. März 1975

172. SEELY, R.D., W.E. NERLICH, D.E. GREGG;
Comparison of cardiac output determined by the Fick procedure and a direct method using the rotameter.
Circulation 1, 1261 (1950)

173. SHEPPARD, C.W.;
Synthesis of dye dilution curves.
Am. J. Physiol. 171, 767 (1952)

174. SHIPLEY, R.H. and R.E. CLARK;
Measurement of Circulation times with NaJ-131.
Circ. Res. 4, 456 (1956)

175. SHIPLEY, R.A., R.E. CLARK, D. LIEBOWITZ, and J.S. KROHMER;
Analysis of the radiocardiogram in heart failure
Circ. Res. 1 (1953)

176. SHIPLEY, R.E., C. WILSON;
An improved recording rotameter.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 725 (1951)

177. SHORE, R., J.P. HOLT, P.K. KNOEFEL;
Determination of cardiac output in the dog by the Fick procedure.
Am J. Physiol. 143, 709 (1945)

178. STEAD, E.A., Jr., J.V. WARREN, A.J. MERRILL, E.S. BRANNON;
Cardiac output in male subjects as measured by technique of right atrial catheterization; normal values with observations on effect of anxiety and tilting.
J. Clin. Invest. 24, 326 (1945)

179. STEWART, G.N.;
Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart.
J. Physiol. 22, 159 (1897)

180. STEWART, G.N.;
Researches on the circulation time in organs on the influences which affect it.
J. Physiol. (London) 15, 31 (1893)

181. STEWART, G.N.;
Pulmonary circulation time, quantity of blood in lungs and output of heart.
Am. J. Physiol. 58, 287 (1921)

182. STEWART, G.N.;
The output of the heart in dogs.
Am. J. Physiol. 57, 27 (1921)

183. STOCKER, F.P., P. SCHNAARS, J. KINSER, J.W. WEBER, H. RÖSLER;
Intravenöse Radiokardioangiographie bei angeborenen Herzfehlern.
Jahresver. Schweiz. Ges. Päd. 1971

184. STOCKER, F.P., J. KINSER, J.W. WEBER, H. RÖSLER;
Pediatric Radiocardioangiography: Shunt diagnosis.
Circulation 47, 819 (1973

185. STOCKER, F.P., J. KINSER, J. W. WEBER, H. RÖSLER;
Radiocardioangiography: An additional tool in the postoperative control.
Proc. Ass. Europ. Paediat. Cardial. 9, 57 (1973)

186. STOCKER, F.P., J. KINSER, J.W. WEBER, H. RÖSLER;
Renseignements fournis par la radiocardioangiographie pour le diagnostic des malformations cardiaques.
Coeur 4, 119, 1973

187. STOCKER, F.P., J. KINSER;
Ergebnisse einer kontrollierten Studie zur Shuntdiagnostik bei 73 angeborenen Herzmissbildungen.
Radiol. clin. biol. 43, 362 (1973)

188. TAUSSIG, H.B.;
Congenital malformations of the heart.
New York. The Commonwealth Fund. 1947. S. 63, 64, 171, 410, 438

189. TAKASIH NAKAMURA et al.
Quantitation of left to right shunt from a single dye-dilution curve
J. of Appl. Phys. 22./6.

190. TREVERS, S., COLLINS-NAKA,
Radioactive Tracers in Congenital Heart Disease.
The Am. J. of Cardiol. 38, Nov. 1973, 711

191. VYSKA, K., H. MEYER, L.E. FEINENDEGEN;
Mathematische Analyse zur Interpretation der "line spread function".
JÜL-report in Vorbereitung

192. VON DER EICHEN,
Quantitative Morphologie der arteria femoralis.
Diss. Düss. 1949

193. WAGNER, H.N. jr., B.A. RHODES;
Radioactive Tracers in Diagnosis of Cardiovascular Disease.
Progress in Cardiovascular Disease 15, 1, 1972

194. WARREN, J.V.;
Determination of cardiac output in man by right heart catheterization.
In: Methods in Medical Research. p. 224. Chicago: Year Book Publishers, 1948

195. WEBER, P.M., L.V. dos REMEDIOS, I.A. JASKO;
Quantitative radioisotope angiography
J. Nucl. Med. 13, 815, 1972

196. WEBSTER, ALPERT, BROWNELL;
Radiation Doses in Pediatric Nuclear Medicine and diagnostic X Ray procedures.
In: Pediatric Nuclear Medicine, James, Wagner, Cooke,
W.B. Sounders Compl, Philadelphia-London-Toronto 1974, S. 53

197. WESSELHOEFT, H., P.J. HUXLEY, H.N. WAGNER, R.D. ROWE;
Nuclear Angiocardiography in the Diagnosis of Congenital Heart Disease in infants.
Circulation 45, 77, 1972

198. WETTERER, E.;
Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am Uneröffneten.
Z. Biol. 98, 26 (1937)

199. WEAVER, R.;
Die Verteilung des Diathermiestromes im Blutgefäß bei der Thermostromuhr bei pulsierender Strömung.
Pflüger's Archiv ges. Physiol. 262, 152, 1956

200. WIGGERS, H.C.;
Cardiac output and total peripheral resistance measurements in experimental dogs.
Am. J. Physiol. 140, 519, 1944

201. WOOD, E.H., I.R. LEUSEN, H. WARNER;
Comparison of aortic pressure pulses recorded by strain-gauge and capacitance manometer-catheter systems in man
The Am. J. Physiol. 171, 780, 1952

202. WOOD, E.H.;
Special techniques of value in the cardiac catheterisation laboratory
Staff. Meetings of the Mayo Clinic 28, 54-64, 1953

203. WOOD, E.H.;
Physical Response Requirements of Pressure Transducers for the Reproduction of Physiological Phenomena
Communication and Electronics, 1-9, March 1956

204. WOOD, E.H., H.W. MARSHALL, N.C. BIRKHEAD, J.L. RUSSEL, A.D. ROCHESTER;
Indicator-dilution method for simultaneous measurements of pulmonary and systemic blood flow in patients with left-to-right shunts.
31st Scientif. Sess. of the Heart Ass. Okt. 1958, Abstr. in Circulation 18, 801, 1958

205. WOOD, E.H., R.E. STURM, J.J. SANDERS;
Data processing in cardiovascular physiology with particular reference to roentgen videodensitometry.
Mayo Clin. Proc. 39, 849-865

206. WOOD, E.H., H.J.C. SWAN, H.F. HELMHOLTZ;
Recording and Basic Patterns of Dilution Curves: Normal and Abnormal
Proceedings of the Mayo Clinic 32, 464-477, 1957

207. WOOD, E.H., J. FULLER, O.T. GLACETT;
Intraluminal pressures recorded simultaneously from different arteries in man
The Amer. J. Physiol. 167, 114, 1951

208. ZIJSTRA, W.G.;
Fundamentals and applications of clinical oxymetry.
Assen. Holland van Gorcul and Comp. N.V. 1953.

209. ZONTZ, N., O. HAGEMANN;
Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit.
Landwirtschaftliche Jahrbücher.
Z. wissenschaftl. landwirtsch. Ergänzungsband III. 27, 1, 1898